▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver bleik filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af nirmatrelviri.
Hver hvít filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af ritonaviri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver bleik 150 mg filmuhúðuð nirmatrelvir tafla af inniheldur 176 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Nirmatrelvir

Filmuhúðuð tafla (tafla).
Bleik, sporöskjulaga, u.þ.b. 17,6 mm löng og 8,6 mm breið, þrykkt með „PFE“ á annarri hliðinni og „3CL“ á hinni hliðinni.

Ritonavir

Filmuhúðuð tafla (tafla).
Hvít til beinhvít, hylkislaga tafla, u.þ.b. 17,1 mm löng og 9,1 mm breið, þrykkt með „H“ á annarri hliðinni og „R9“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Paxlovid er ætlað til meðferðar við kórónaveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) hjá fullorðnum sem ekki þurfa á súrefnisgjöf að halda og sem eru í aukinni hættu á að sjúkdómurinn versni og verði alvarlegur (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg nirmatrelvir (tvær 150 mg töflur) ásamt 100 mg af ritonaviri (ein 100 mg tafla), allt tekið inn á sama tíma á 12 klst. fresti í 5 daga. Gefa skal Paxlovid eins fljótt og hægt er eftir að COVID-19 hefur verið greindur og innan 5 daga eftir að einkenni koma fram. Ráðlegt er að ljúka allri 5 daga meðferðaráætluninni jafnvel þótt leggja þurfi sjúklinginn á sjúkrahús vegna alvarlegs eða lífshættulegs COVID-19 eftir að meðferð með Paxlovid er hafin.

Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af Paxlovid og minna en 8 klst. hafa liðið frá þeim tíma þegar skammturinn er venjulega tekinn, skal sjúklingurinn taka skammtinn eins fljótt og auðið er og

halda áfram eðlilegri skammtaáætlun. Ef meira en 8 klst. hafa liðið síðan sjúklingur átti að taka skammtinn skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymst hefur heldur taka næsta skammt á venjulegum áætluðum tíma. Sjúklingurinn á ekki að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 60 til < 90 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/mín.) skal minnka skammtinn af Paxlovid í nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg á 12 klst. fresti í 5 daga til að forðast of mikla útsetningu (þessi skammtabreyting hefur ekki verið rannsökuð klínískt). Ekki á að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi [eGFR < 30 ml/mín, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem gangast undir blóðskilun] (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sérstök aðgæsla varðandi sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi
Hver þynnupakkning til eins dags notkunar er í tveimur hlutum, sem hvor inniheldur tvær nirmatrelvir töflur og eina ritonavir töflu, en samtals er þetta venjulegur dagskammtur.
Því þarf að vekja athygli sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi á því að þeir eiga aðeins að taka eina nirmatrelvir töflu ásamt ritonavir töflunni á 12 klst. fresti.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta af Paxlovid handa sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh stig A) eða miðlungi alvarlega skerta (Child-Pugh stig B) lifrarstarfsemi. Ekki á að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta (Child-Pugh stig C) lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Samhliða meðferð sem inniheldur ritonavir eða cobicistat
Ekki þarf að aðlaga skammta af Paxlovid. Sjúklingar sem eru greindir með sýkingu af völdum HIV-veiru eða lifrarbólgu C veiru og fá meðferð sem inniheldur ritonavir eða cobicistat eiga að halda meðferð sinni áfram samkvæmt fyrirmælum.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Paxlovid hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Nirmatrelvir verður að gefa samhliða ritonaviri. Misbrestur á réttri gjöf nirmatrelvirs samhliða ritonaviri veldur því að plasmaþéttni nirmatrelvirs verður ekki nægjanleg fyrir æskileg meðferðaráhrif.

Paxlovid má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Töflurnar á að gleypa í heilu lagi og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja, þar sem engar upplýsingar um slíkt liggja fyrir.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Upptalning lyfja hér fyrir neðan er aðeins til leiðbeiningar, en er ekki tæmandi upptalning allra hugsanlegra lyfja sem ekki má nota samhliða Paxlovid.

Lyf sem eru mjög háð CYP3A fyrir úthreinsun og sem geta valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum við aukna plasmaþéttni.

- Alfa 1-adrenviðtakablokki: alfuzosin

- Lyf við hjartaöng: ranolazin
- Lyf við hjartsláttartruflunum: dronedaron, propafenon, quinidin
- Krabbameinslyf: neratinib, venetoclax
- Lyf við þvagsýrugigt: colchicin
- Andhistamínlyf: terfenadin
- Geðrofslyf/sefandi lyf: lurasidon, pimozid, quetiapin
- Lyf við góðkynja blöðruhálskirtilsstækkun: silodosin
- Lyf við hjarta- og æðasjúkdómum: eplerenon, ivabradin
- Ergotafleiður: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin
- Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar: cisaprid
- Ónæmisbælandi lyf: voclosporin
- Lyf sem hafa áhrif á blóðfitur:
  - HMG-CoA redúktasahemlar: lovastatin, simvastatin
  - Hemlar flutningspróteina þríglýseríða í frymisögnum (MTTP): lomitapid
- Mígrenilyf: eletriptan
- Saltsteraviðtakablokkar: finerenon
- Ópióíðblokkar: naloxegol
- PDE5 hemlar: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Róandi lyf/svefnlyf: clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam til inntöku og triazolam
- Vasópressín-blokkar: tolvaptan

Lyf sem eru öflugir CYP3A örvar þar sem verulega minnkuð plasmaþéttni nirmatrelvirs/ritonavirs getur hugsanlega tengst minni veirusvörun og hugsanlega ónæmi.

- Sýklalyf: rifampicin, rifapentin
- Krabbameinslyf: apalutamid
- Krampastillandi lyf: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon
- Lyf sem auka áhrif CFTR-jónaganga: lumacaftor/ivacaftor
- Náttúrulyf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Ekki má hefja notkun Paxlovid strax eftir að notkun CYP3A4 örva er hætt vegna seinkunar á lokum áhrifa CYP3A4 örva sem nýlega er hætt að nota (sjá kafla 4.5).

Hafa skal í huga þverfaglega nálgun (t.d. þátttöku lækna og sérfræðinga í klínískri lyfjafræði) til þess að ákvarða viðeigandi tímasetningu til að hefja gjöf Paxlovid að teknu tilliti til seinkunar á lokum áhrifa CYP3A örva sem nýlega er hætt að nota og þörfinni á því að hefja gjöf Paxlovid innan 5 daga eftir að einkenni koma fram.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

<u>Hætta á alvarlegum aukaverkunum vegna milliverkana við önnur lyf</u>

Stjórn á lyfjamilliverkunum hjá COVID-19 sjúklingum sem eru í mikilli áhættu og fá mörg lyf samhliða getur verið flókin og krafist ítarlegrar þekkingar á eðli og umfangi milliverkana við öll lyf sem gefin eru samhliða. Hjá sumum sjúklingum á að íhuga þverfaglega nálgun (t.d. þátttöku lækna og sérfræðinga í klínískri lyfjafræði) til að hafa stjórn á lyfjamilliverkunum, einkum ef skömmtun lyfja sem gefin eru samhliða er hætt, skammturinn minnkaður eða ef eftirlit með aukaverkunum er nauðsynlegt.

Áhrif Paxlovid á önnur lyf
Gjöf Paxlovid, sem er CYP3A hemill, hjá sjúklingum sem fá lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, eða gjöf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A er hafin hjá sjúklingum sem þegar fá Paxlovid, getur aukið plasmaþéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (sjá kafla 4.5).

Gjöf Paxlovid samhliða kalcíneurínhemlum og mTOR hemlum
Þörf er á þverfaglegu samráði (t.d. á milli lækna, sérfræðinga í ónæmisbælandi meðferð og/eða sérfræðinga í klínískri lyfjafræði) til að eiga við flækjustig sem verður við samhliðagjöf þessara lyfja með því að hafa náið og reglulegt eftirlit með sermisþéttni ónæmisbælandi lyfsins og aðlaga skammt þess í samræmi við nýjustu leiðbeiningar (sjá kafla 4.5).

Áhrif annarra lyfja á Paxlovid
Gjöf lyfja sem eru CYP3A hemlar getur aukið þéttni Paxlovid og gjöf lyfja sem eru CYP3A örvar getur minnkað þéttni Paxlovid.

Þessar milliverkanir geta haft eftirfarandi áhrif:

- Klínískt marktækar aukaverkanir sem geta valdið alvarlegum, lífshættulegum eða banvænum tilvikum vegna aukinnar útsetningar fyrir lyfjum sem eru notuð samhliða.
- Klínískt marktækar aukaverkanir vegna meiri útsetningar fyrir Paxlovid.
- Minnkuð meðferðaráhrif Paxlovid og hugsanlega veiruónæmi.

Sjá töflu 1 fyrir lyf sem ekki má nota samhliða nirmatrelviri/ritonaviri og fyrir hugsanlega marktækar milliverkanir við önnur lyf (sjá kafla 4.5). Íhuga skal hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf áður en meðferð með Paxlovid er hafin og meðan á henni stendur. Fara skal yfir lyf sem gefin eru samhliða Paxlovid og fylgjast skal með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana í tengslum við lyf sem gefin eru samhliða.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmi, ofnæmisviðbrögð og alvarleg húðviðbrögð (þar með talið húðþekjudrepslos (Toxic Epidermal Necrolysis) og Steven-Johnson heilkenni) í tengslum við Paxlovid (sjá kafla 4.8). Ef fram koma teikn og einkenni klínískt mikilvægra ofnæmisviðbragða eða bráðaofnæmis, skal hætta notkun Paxlovid tafarlaust og hefja viðeigandi lyfjagjöf og/eða stuðningsmeðferð.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (þ.m.t. sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi). Samkvæmt gögnum um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2) gæti notkun Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi leitt til of mikillar útsetningar og hugsanlegra eituráhrifa. Meðan sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar er ekki unnt að ráðleggja skammtabreytingar. Því á ekki að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Engin gögn um lyfjahvörf eða klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Því á ekki að nota Paxlovid hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá hækkun lifrartransamínasa, lifrarbólgu og gulu hjá sjúklingum sem fengu ritonavir. Því skal gæta varúðar þegar Paxlovid er gefið sjúklingum sem eru með lifrarsjúkdóm, óeðlileg gildi lifrarensíma eða lifrarbólgu.

Hækkaður blóðþrýstingur

Tilkynnt hefur verið um tilvik háþrýstings, sem voru yfirleitt skammvinn og ekki alvarleg, meðan á meðferð Paxlovid stóð. Gæta skal sérstakrar varúðar, meðal annars hafa eftirlit með blóðþrýstingi, einkum hjá öldruðum, vegna þess að þeir eru í meiri hættu á að fá alvarlega fylgikvilla háþrýstings.

Hætta á myndun ónæmis gegn lyfinu hjá HIV-1 veirunni

Vegna þess að nirmatrelvir er gefið ásamt ritonaviri getur verið hætta á því að ónæmi gegn HIV-próteasahemlum myndist hjá HIV-1 veirunni, hjá einstaklingum með ómeðhöndlaða eða ógreinda HIV-1 sýkingu.

Hjálparefni

Nirmatrelvir töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Nirmatrelvir og ritonavir töflur innihalda hvorar um sig minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Paxlovid

Nirmatrelvir og ritonavir eru CYP3A hvarfefni.

Gjöf Paxlovid samhliða lyfjum sem örva CYP3A getur minnkað plasmaþéttni nirmatrelvirs og ritonavirs og dregið úr meðferðaráhrifum Paxlovid.

Gjöf Paxlovid samhliða lyfjum sem hamla CYP3A4 getur aukið plasmaþéttni nirmatrelvirs og ritonavirs.

Áhrif Paxlovid á önnur lyf

Lyf sem eru CYP3A4 hvarfefni
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) er öflugur CYP3A hemill og eykur plasmaþéttni lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Þar af leiðandi er gjöf nirmatrelvirs/ritonavirs samhliða lyfjum sem eru afar háð CYP3A fyrir úthreinsun og þar sem aukin plasmaþéttni þeirra tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum, ekki ráðlögð (sjá töflu 1). Eingöngu skal íhuga samhliða gjöf annarra CYP3A hvarfefna sem hugsanlega geta valdið marktækum milliverkunum (sjá töflu 1) ef ávinningur vegur þyngra en áhætta.

Lyf sem eru CYP2D6 hvarfefni
Byggt á rannsóknum *in vitro*, hefur ritonavir mikla sækni í mörg cýtókróm P450 (CYP) ísóensím og getur hindrað oxun, í þessari röð: CYP3A4 > CYP2D6. Gjöf Paxlovid samhliða lyfjum sem eru CYP2D6 hvarfefni getur aukið þéttni CYP2D6 hvarfefnisins.

Lyf sem eru P-glýkóprótein hvarfefni
Paxlovid hefur einnig mikla sækni í P-glýkóprótein (P-gp) og hindrar virkni þessa flutningspróteins. Því skal gæta varúðar ef um er að ræða samhliða meðferð. Viðhafa skal náið eftirlit með öryggi og verkun og stilla skammtalækkun í samræmi við það eða forðast samhliða notkun.

Paxlovid getur örvað glúkúróníðtengingu og oxun af völdum CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og aukið þannig umbrot sumra lyfja sem umbrotin eru eftir þessum ferlum og getur leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem getur dregið úr eða stytt lækningaleg áhrif þeirra.

Byggt á rannsóknum *in vitro* er hugsanlegt að nirmatrelvir geti haft hamlandi áhrif á virkni MDR1 og OATP1B1 við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Sérstakar rannsóknir á lyfjamilliverkunum sem fram hafa farið með Paxlovid benda til þess að milliverkanirnar séu fyrst og fremst fyrir tilstilli ritonavirs. Þar af leiðandi eiga milliverkanir ritonavirs við um Paxlovid.

Lyfin sem eru tilgreind í töflu 1 eru leiðbeinandi og er ekki tæmandi listi yfir öll lyf sem ekki má nota samhliða nirmatrelviri/ritonaviri eða geta milliverkað við nirmatrelvir/ritonavir.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	**Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})**	**Klínískar athugasemdir**
Alfa$_1$-adrenviðtaka-blokki	↑Alfuzosin	Aukin plasmaþéttni alfuzosins sem getur leitt til alvarlegs lágþrýstings og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin umbrotnar í miklum mæli, aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2D6, en ritonavir er hemill á bæði þessi ensím. Forðast á gjöf samhliða Paxlovid
Amfetamínafleiður	↑Amfetamín	Ritonavir í skömmtum sem notaðir eru til meðferðar gegn retróveirum hindrar líklega virkni CYP2D6 og er því líklegt til að auka þéttni amfetamíns og afleiða þess. Ráðlagt er að fylgjast vel með aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða Paxlovid.
Verkjastillandi lyf	↑Buprenorfín (57%, 77%)	Aukin plasmaþéttni buprenorfíns og virks umbrotsefnis þess leiddi ekki til breytinga á lyfjahvörfum sem skipta máli klínískt hjá þýði sjúklinga með þol fyrir ópíóíðum. Því er ekki víst að nauðsynlegt sé að breyta skömmtun buprenorfíns ef þessi lyf eru gefin saman.
	↑Fentanýl, ↑Oxycodon	Ritonavir hamlar CYP3A4 og því er búist við að það auki plasmaþéttni þessara sterku verkjalyfja. Ef notkun samhliða Paxlovid er nauðsynleg á að íhuga að minnka skammta sterku verkjalyfjanna og fylgjast vandlega með verkun og aukaverkunum (þ.m.t. öndunarbælingu). Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir viðkomandi lyf.
	↓Metadon (36%, 38%)	Nauðsynlegt getur verið að auka skammta af metadoni ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, sem gefið er í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, vegna örvunar á glúkúróníðtengingu. Íhuga á að breyta skömmtum samkvæmt klínískri svörun sjúklingsins við meðferð með metadoni.
	↓Morfín	Þéttni morfíns getur minnkað vegna örvunar á glúkúróníðtengingu af völdum samhliða gjafar ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Petidin	Samhliða gjöf getur valdið auknum eða lengri áhrifum ópíóíða. Ef samhliða notkun er nauðsynleg á að íhuga skammtalækkun petidins. Viðhafa skal eftirlit með öndunarbælingu og slævingu.
	↓Piroxicam	Minnkuð útsetning fyrir piroxicami vegna örvunar CYP2C9 af völdum Paxlovid.
Lyf við hjartaöng	↑Ranolazin	Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni ranolazins aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða ranolazini (sjá kafla 4.3).
Lyf við hjartsláttartruflunum	↑Amiodaron, ↑Flecainid	Þar sem hætta er á verulega aukinni útsetningu fyrir amiodaroni eða flecainidi og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum þeim á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar.
	↑Digoxin	Þessi milliverkun gæti stafað af breytingu á útflæði digoxins, sem miðlað er af P-gp, af völdum ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Búist er við aukinni þéttni digoxins. Viðhafa skal eftirlit með þéttni digoxins ef hægt og öryggi og verkun digoxins.
	↑Disopyramid	Ritonavir getur aukið plasmaþéttni disopyramids, sem getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum eins og hjartsláttartruflunum. Gæta þarf varúðar og ráðlagt er að fylgjast með þéttni disopyramids ef hægt er.
	↑Dronedaron ↑Propafenon ↑Quinidin	Líklegt er að gjöf samhliða ritonaviri auki plasmaþéttni dronedarons, propafenons og quinidins og því má ekki gefa þessi lyf saman (sjá kafla 4.3).
Astmalyf	↓Theophyllin (43%, 32%)	Hugsanlega þarf að auka skammta af theophyllini ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, vegna örvunar CYP1A2.
Krabbameinslyf	↑Abemaciclib	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A4 af völdum ritonavirs. Forðast á samhliða gjöf abemaciclibs og Paxlovid. Ef talið er óhjákvæmilegt að gefa lyfin saman á að fylgja ráðleggingum um skammtabreytingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Afatinib	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni BCRP og bráðrar hömlunar á virkni P-gp af völdum ritonavirs. Umfang aukningar AUC og Cmax fer eftir tímasetningu gjafar ritonavirs. Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs ásamt Paxlovid (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir afatinib). Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi.
	↑Apalutamid	Apalutamid er meðalöflugur til öflugur örvi CYP3A4 og getur það leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir nirmatrelviri/ritonaviri og og hugsanlega til skorts á veirusvörun. Auk þess getur þéttni apalutamids í sermi aukist ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri, sem leiðir til hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. krampaköstum. Ekki má nota Paxlovid samhliða apalutamidi sjá kafla 4.3).
	↑Ceritinib	Þéttni ceritinibs í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A og P-gp af völdum ritonavirs. Gæta skal varúðar ef ceritinib er gefið ásamt Paxlovid. Fylgja á ráðleggingum um skammtabreytingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ceritinib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Þéttni í sermi gæti aukist við gjöf samhliða ritonaviri, sem leiðir til hættu á aukinni tíðni aukaverkana.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Þéttni encorafenibs eða ivosidenibs í sermi gæti aukist við gjöf samhliða ritonaviri, sem getur aukið hættu á eituráhrifum, þ.m.t. hættu á alvarlegum aukaverkunum svo sem lengingu QT-bils. Forðast á samhliða gjöf encorafenibs eða ivosidenibs. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta og nauðsynlegt er að nota ritonavir á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til aukaverkana.
	↑Fostamatinib	Samhliða gjöf fostamatinibs með ritonaviri getur aukið útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatinibs, sem leiðir til skammtaháðra aukaverkana svo sem eituráhrifa á lifur, daufkyrningafæðar, háþrýstings eða niðurgangs. Fylgja á ráðleggingum um skammtaminnkun í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatinib ef slík áhrif koma fram.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Ibrutinib	Þéttni ibrutinibs í sermi gæti aukist vegna hömlumar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á eituráhrifum, þ.m.t. hættu á æxlislýsuheilkenni. Forðast á samhliða gjöf ibrutinibs og ritonavirs. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhætta og nauðsynlegt er að nota ritonavir á að minnka skammta af ibrutinibi í 140 mg og fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til eiturverkana.
	↑Neratinib	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A4 af völdum ritonavirs. Ekki má nota neratinib samhliða Paxlovid vegna alvarlegra og/eða lífshættulegra hugsanlegra aukaverkana, þ.m.t. eituráhrifa á lifur (sjá kafla 4.3).
	↑Venetoclax	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs, sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislýsuheilkenni við upphaf skömmtunar og á skammtaaukningartímabilinu og því má ekki nota lyfin samhliða (sjá kafla 4.3 og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax). Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabilinu og fá stöðuga daglega skammta af venetoclaxi á að minnka skammta af venetoclaxi um a.m.k. 75% þegar lyfið er notað samhliða öflugum CYP3A hemlum (sjá skömmtunarleiðbeiningar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir venetoclax).
Segavarnarlyf	↑Apixaban	Samsetning P-gp-hemla og öflugra CYP3A4 hemla eykur magn apixabans í blóði og eykur hættu á blæðingu. Skammtaleiðbeiningar fyrir samhliðagjöf apixabans og Paxlovid fara eftir skammti apixabans. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir apixaban.
	↑Dabigatran (94%, 133%)*	Búist er við að samhliða gjöf Paxlovid auki þéttni dabigatrans sem veldur aukinni blæðingarhættu. Minnka á dabigatran skammta eða forðast samhliða notkun. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir dabigatran.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Rivaroxaban (153%, 53%)	Hömlun á virkni CYP3A og P-gp leiðir til aukinnar plasmaþéttni og lyfhrifa rivaroxabans, sem getur leitt til aukinnar blæðingahættu. Því er ekki ráðlagt að nota Paxlovid handa sjúklingum sem fá rivaroxaban.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	Örvun CYP1A2 og CYP2C9 leiðir til minnkaðrar þéttni R-warfarins, en lítil áhrif sjást á lyfjahvörf S-warfarins við gjöf samhliða ritonaviri. Minnkuð þéttni R-warfarins getur leitt til minnkaðrar segavarnarvirkni og því er ráðlagt að fylgjast með segavarnarbreytum ef warfarin er gefið samhliða ritonaviri.
Krampastillandi lyf	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Carbamazepin minnkar AUC og C_{max} nirmatrelvirs um 55% og 43%, í sömu röð. Phenobarbital, phenytoin og primidon eru öflugir örvar á virkni CYP3A4 og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir nirmatrelviri og ritonaviri og hugsanlegs taps á veirusvörun. Ekki má nota carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og primidon samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
	↑Clonazepam	Hugsanlega þarf að minnka skammt clonazepams við gjöf samhliða Paxlovid og klínískt eftirlit er ráðlagt.
	↓Divalproex, Lamotrigin	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf örvar oxun af völdum CYP2C9 og glúkúróníðtengingu og því er búist við að plasmaþéttni krampastillandi lyfja minnki. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með þéttni í sermi eða meðferðaráhrifum ef þessi lyf eru notuð samhliða ritonaviri.
And-barksterar	↑Ketoconazol (3,4-falt, 55%)	Ritonavir hindrar umbrot ketoconazols af völdum CYP3A. Vegna aukinnar tíðni aukaverkana á meltingarfæri og lifur á að íhuga að minnka skammta af ketoconazoli ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri.
Þunglyndislyf	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Líklegt er að ritonavir í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar hamli virkni CYP2D6 og því er búist við að það auki þéttni imipramins, amitriptylins, nortriptylins, fluoxetins, paroxetins eða sertralins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
Lyf við þvagsýrugigt	↑Colchicin	Búist er við að þéttni colchicins aukist ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri. Tilkynnt hefur verið um lífshættulegar og banvænar milliverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með colchicini og ritonaviri (hömlum á virkni CYP3A4 og P-gp). Ekki má nota colchicin samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Lyf gegn lifrarbólgu C veiru	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni P-gp, BCRP og OATP1B af völdum ritonavirs. Samhliða gjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og Paxlovid er ekki ráðlögð vegna aukinnar hættu á hækkuðu gildi ALAT sem tengist aukinni útsetningu fyrir glecapreviri.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Þéttni í sermi gæti aukist vegna hömlunar á virkni OATP1B af völdum ritonavirs. Samhliðagjöf sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og Paxlovid er ekki ráðlögð. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Andhistamínlyf	↑Fexofenadin	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf getur breytt útflæði fexofenadins, sem miðlað er af P-gp, og þannig aukið þéttni fexofenadins.
	↑Loratadin	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hamlar CYP3A og er þess vegna búist við að það auki plasmaþéttni loratadins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef loratadin er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Terfenadin	Aukin plasmaþéttni terfenadins. Það eykur hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessa lyfs og því má ekki nota þau samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Lyf við HIV-sýkingu	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir getur aukið plasmaþéttni bictegravirs verulega vegna CYP3A hömlunar. Búist er við að ritonavir auki frásog tenofoviralafenamids með því að hamla P-gp og auki þannig altæka þéttni tenofovirs.
	↑Efavirenz (21%)	Aukin tíðni aukaverkana (t.d. sundls, ógleði, náladofa) og frávika í rannsóknaniðurstöðum (hækkuð gildi lifrarensíma) hafa sést þegar efavirenz er gefið samhliða ritonaviri.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir eykur þéttni maravirocs í sermi vegna hömlunar á virkni CYP3A. Hægt er að gefa maraviroc ásamt ritonaviri til að auka útsetningu fyrir maraviroci. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	Samhliða gjöf ritonavirs og raltegravirs leiðir til lítilsháttar minnkunar á þéttni raltegravirs.
	↓Zidovudin (25%, ND)	Ritonavir getur örvað glúkúróníðtengingu zidovudins, sem leiðir til lítils háttar minnkunar á þéttni zidovudins. Ekki ætti að þurfa að breyta skömmtum.
Sýkingalyf	↓Atovaquon	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf örvar glúkúróníðtengingu og því er búist við að að það minnki plasmaþéttni atovaquons. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með þéttni í sermi eða meðferðaráhrifum ef atovaquon er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Bedaquilin	Engar rannsóknir á milliverkunum við ritonavir eitt sér liggja fyrir. Vegna hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini á að forðast samhliða gjöf þessara lyfja. Ef ávinningur vegur þyngra en áhætta verður að gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Ráðlagt er að viðhafa tíðara eftirlit með hjartarafriti og transamínösum (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir bedaquilin).
	↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH clarithromycin umbrotsefni (100%, 99%)	Vegna þess hve meðferðargluggi fyrir clarithromycin er víður ætti ekki að þurfa að minnka skammta handa sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki á að gefa clarithromycin í stærri skömmtum en 1 g á dag samhliða ritonaviri í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Íhuga á að minnka skammta af clarithromycini handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi: handa sjúklingum með úthreinsun kreatíníns 30 til 60 ml/mín. á að minnka skammta um 50% (sjá kafla 4.2 fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi).

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	Delamanid	Engar rannsóknir á milliverkunum við ritonavir eitt sér liggja fyrir. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á milliverkunum delamanids 100 mg tvisvar á dag og lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar á dag í 14 daga jókst útsetning fyrir umbrotsefni delamanids, DM-6705, um 30%. Ef talið er nauðsynlegt að gefa delamanid samhliða ritonaviri er ráðlagt að fylgjast mjög ört með hjartarafriti allan tímann meðan á meðferð með Paxlovid stendur, vegna hættu á lengingu QTc-bils sem tengist DM-6705 (sjá kafla 4.4 og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir delamanid).
	↑Erythromycin, ↑Itraconazol*	Itraconazol eykur AUC og C_{max} nirmatrelvirs um 39% og 19%, í sömu röð. Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við að það auki plasmaþéttni itraconazols og erythromycins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með verkun og aukaverkunum ef erythromycin eða itraconazol eru gefin samhliða ritonaviri.
	↑Fusidinsýra (altæk íkomuleið)	Þar sem hætta er á verulega aukinni útsetningu fyrir fusidinsýru (við altæka notkun) og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum lyfinu á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar.
	↑Rifabutin (4-falt, 2,5-falt), ↑25-*O*-desasetýl rifabutin umbrotsefni (38-falt, 16-falt)	Vegna mikillar aukningar AUC fyrir rifabutin gæti verið ástæða til að minnka skammta af rifabutini í 150 mg 3 sinnum í viku ef lyfið er gefið samhliða ritonaviri í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin og rifapentin eru öflugir örvar á virkni CYP3A4 og getur það leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir nirmatrelviri/ritonaviri, hugsanlegs taps á veirusvörun og mögulegs ónæmis. Hvorki má nota rifampicin né rifapentin samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
	Sulfamethoxazol/trimethoprim	Ekki ætti að þurfa að breyta skömmtum af sulfamethoxazoli/trimethoprimi meðan á samhliða meðferð með ritonaviri stendur.
	↓Voriconazol (39%, 24%)	Forðast á samhliða gjöf voriconazols og ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
Geðrofslyf	↑Clozapin	Þar sem hætta er á verulega aukinni útsetningu fyrir clozapini og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum því á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	Líklegt er að ritonavir hamli virkni CYP2D6 og því er búist við að það auki þéttni haloperidols, risperidons og thioridazins. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru til andretróveirumeðferðar.
	↑Lurasidon	Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lurasidons aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða lurasidoni (sjá kafla 4.3).
	↑Pimozid	Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar þéttni pimozids í plasma og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
	↑Quetiapin	Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni quetiapins aukist. Ekki má gefa Paxlovid og quetiapin samhliða, þar sem það gæti aukið eituráhrif sem tengjast quetiapini (sjá kafla 4.3).
Lyf við góðkynja blöðruhálskirtilsstækkun	↑Silodosin	Ekki má nota lyfið samhliða vegna hugsanlegs réttstöðulágþrýstings (sjá kafla 4.3).
β2-örvar (langverkandi)	↑Salmeterol	Ritonavir hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við umtalsverðri aukningu á þéttni salmeterols í plasma, sem leiðir til aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta og æðar af völdum salmeterols, þ.m.t. lenging QT-bils, hjartsláttarónot og skútahraðtaktur. Þess vegna á að forðast notkun samhliða Paxlovid.
Kalsíumgangablokkar	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Felodipin, ↑Nicardipin, ↑Nifedipin, ↑Verapamil	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við að það auki þéttni kalsíumgangablokka í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef amlodipin, diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin eða verapamil eru gefin samhliða ritonaviri.
	↑Lercanidipin	Forðast á samhliða gjöf lercanidipins og Paxlovid.

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
Lyf við hjarta- og æðasjúkdómum	↑Aliskiren	Forðast á notkun samhliða Paxlovid.
	↑Cilostazol	Ráðlagt er að breyta skömmtum cilostazols. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir cilostazol.
	Clopidogrel	Gjöf samhliða clopidogreli getur dregið úr magni virks umbrotsefnis clopidogrels. Forðast á notkun samhliða Paxlovid.
	↑Eplerenon	Lyfið má ekki nota samhliða eplerenoni vegna hættu á blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.3).
	↑Ivabradin	Lyfið má ekki nota samhliða ivabradini vegna hættu á hægslætti eða leiðnitruflunum í hjarta (sjá kafla 4.3).
	↑Ticagrelor	Þar sem hætta er á verulega aukinni útsetningu fyrir ticagrelori og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum því á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar.
Lyf sem auka áhrif CFTR-jónaganga	↑Elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Skammta á að minnka þegar Paxlovid er gefið samhliða. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir viðkomandi lyf.
	Lumacaftor/ivacaftor	Ekki má gefa þessi lyf samhliða vegna hugsanlegs taps á veirusvörun og mögulegs ónæmis (sjá kafla 4.3).
DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) hemlar	↑Saxagliptin	Ráðlagt er að breyta skömmtum saxagliptins. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir saxagliptin.
Endothelin blokkar	↑Bosentan	Samhliða gjöf bosentans og ritonavirs getur aukið hámarksþéttni (C_{max}) og AUC bosentans við jafnvægi.
	↑Riociguat	Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á virkni CYP3A og P-gp af völdum ritonavirs. Samhliða gjöf riociguats og Paxlovid er ekki ráðlögð (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir riociguat).
Ergotafleiður	↑Dihydroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Metýlergonovin	Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar plasmaþéttni ergotafleiða og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar	↑Cisaprid	Aukin þéttni cisaprids í plasma, sem eykur hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessa lyfs, og því má ekki nota það samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Náttúrulyf	Jóhannesarjurt	Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*); vegna hættu á minnkaðri plasmaþéttni og minnkuðum klínískum áhrifum nirmatrelvirs og

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
		ritonavirs og því má ekki nota þessi lyf samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
HMG-CoA redúktasahemlar	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Búist er við að plasmaþéttni HMG-CoA redúktasahemla sem eru mjög háðir CYP3A umbrotum, svo sem lovastatin og simvastatin, aukist umtalsvert þegar þeir eru gefnir samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Þar sem aukin þéttni lovastatins og simvastatins getur aukið líkur á að sjúklingar fái vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, má ekki nota þessi lyf samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Atorvastatin er minna háð CYP3A hvað umbrot varðar. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A hefur verið tilkynnt um aukna útsetningu fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf ritonavirs. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er ekki að fullu þekktur, en getur stafað af hindrun á virkni flutningspróteina. Við notkun ritonavirs í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð á að nota eins litla skammta og unnt er af atorvastatini og rosuvastatini. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru ekki háð CYP3A og ekki er búist við milliverkunum við ritonavir. Ef þörf er fyrir meðferð með HMG-CoA redúktasahemli er ráðlagt að nota pravastatin eða fluvastatin.
Hormónagetnaðar-varnir	↓Etinýlestradiol (40%, 32%)	Vegna minnkaðrar þéttni etinýlestradiols skal íhuga sæðishindrandi getnaðarvarnir eða aðrar getnaðarvarnir án hormóna við samhliða notkun ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Líklegt er að ritonavir breyti mynstri blæðinga frá legi og dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda estradiol.
Ónæmisbælandi lyf	↑Voclosporin	Lyfið má ekki nota samhliða vegna hættu á bráðum og/eða langvinnum eituráhrifum á nýru (sjá kafla 4.3).
Ónæmisbælandi lyf	Kalcíneurínhemlar: ↑Cyclosporin, ↑Tacrolimus mTOR hemlar: ↑Everolimus,	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf hamlar virkni CYP3A4 og því er búist við að það auki plasmaþéttni cyclosporins, everolimus, sirolimus og tacrolimus. Samhliða notkun þessara lyfja skal aðeins íhuga með nánu

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Sirolimus	og reglulegu eftirliti með þéttni ónæmisbælandi lyfsins í sermi til að minnka skammtinn af ónæmisbælandi lyfinu í samræmi við nýjustu leiðbeiningar og forðast of mikla útsetningu og þar af leiðandi aukningu á alvarlegum aukaverkunum ónæmisbælandi lyfsins. Mikilvægt er að náið og reglulegt eftirlit sé ekki aðeins viðhaft meðan á notkun samhliða Paxlovid stendur heldur að því sé einnig haldið áfram eftir að meðferð með Paxlovid er hætt. Almennt er þverfaglegt samráð ráðlagt til að halda utan um þessa flóknu samhliða notkun (sjá kafla 4.4).
JAK hemlar	↑Tofacitinib	Ráðlagt er að breyta skömmtum tofacitinibs. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir tofacitinib.
	↑Upadacitinib	Ráðleggingar um skammta við samhliða gjöf upadacitinibs og Paxlovid fara eftir ábendingu upadacitinibs. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir upadacitinib.
Lyf sem hafa áhrif á blóðfitur	↑Lomitapid	CYP3A4 hemlar auka útsetningu fyrir lomitapidi, og geta öflugir hemlar aukið útsetningu u.þ.b. 27-falt. Vegna hömlunar á virkni CYP3A af völdum ritonavirs er búist við að þéttni lomitapids aukist. Ekki má nota Paxlovid samhliða lomitapidi (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).
Mígrenilyf	↑Eletriptan	Ekki má gefa eletriptan innan a.m.k. 72 klst. frá gjöf Paxlovid vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana, meðal annars á hjarta- og æðakerfi og heilaæðar (sjá kafla 4.3).
	↑Rimegepant	Forðast á notkun samhliða Paxlovid.
Saltsteraviðtakablokkar	↑Finerenon	Ekki má gefa þessi lyf samhliða vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. blóðkalíumhækkun, blóðþrýstingslækkun og blóðnatríumlækkun (sjá kafla 4.3).
Múskarínviðtakablokkar	↑Darifenacin	Þar sem hætta er á verulegri aukningu á útsetningu fyrir darifenacini og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum því, á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
	↑Solifenacin	Þar sem hætta er á verulegri aukningu á útsetningu fyrir solifenacini og þar af leiðandi aukaverkunum tengdum því, á ekki að nota lyfin samhliða án þverfaglegs samráðs um öryggi slíkrar notkunar
Geðlyf	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol, ↑Cariprazin	Ráðlagt er að breyta skömmtum aripiprazols, brexpiprazols og cariprazins. Frekari upplýsingar eru í SmPC fyrir viðkomandi lyf.
Ópióíðblokkar	↑Naloxegol	Ekki má gefa þessi lyf samhliða vegna hugsanlegra fráhvarfseinkenna ópióíða (sjá kafla 4.3).
Fosfódíesterasa (PDE5) hemlar	↑Avanafil (13-falt, 2,4-falt) ↑Sildenafil (11-falt, 4-falt) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49-falt, 13-falt)	Ekki má nota avanafil, sildenafil, tadalafil og vardenafil samhliða Paxlovid (sjá kafla 4.3).
Róandi lyf/svefnlyf	↑Alprazolam (2,5-falt, ↔)	Umbrot alprazolams eru hindruð eftir að gjöf ritonavirs er hafin. Gæta þarf varúðar fyrstu dagana sem alprazolam er gefið samhliða ritonaviri í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf áður en örvun á umbrotum alprazolams kemur fram.
	↑Buspiron	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A og er því búist við að það auki þéttni buspirons í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef buspiron er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam	Samhliða gjöf ritonavirs er líkleg til að valda aukinni plasmaþéttni clorazepats, diazepams, estazolams og flurazepams og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3).
	↑Midazolam til inntöku (1330%, 268%)* og midazolam sem stungulyf	Midazolam er umbrotið í miklum mæli af CYP3A4. Samhliða gjöf Paxlovid getur valdið mikilli aukningu á þéttni midazolams. Búist er við að þéttni midazolams í plasma verði verulega aukin ef midazolam er tekið inn. Því má ekki gefa Paxlovid samhliða midazolami sem tekið er inn (sjá kafla 4.3) og gæta þarf varúðar ef Paxlovid er gefið samhliða midazolam stungulyfi. Gögn um samhliða notkun midazolam stungulyfs og annarra próteasahemla benda til þess að þéttni midazolams í plasma aukist hugsanlega 3

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
		– 4 falt. Ef Paxlovid er gefið samhliða midazolam stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða við svipaðar aðstæður sem tryggja náið klínískt eftirlit og viðeigandi meðferð ef til öndunarbælingar og/eða langvarandi slævingar kemur. Íhuga á að breyta skömmtum af midazolami, einkum ef gefinn er meira en einn skammtur af midazolami.
	↑Triazolam (> 20-falt, 87%)	Líklegt er að samhliða gjöf ritonavirs leiði til aukinnar plasmaþéttni triazolams og því má ekki nota þessi lyf samhliða (sjá kafla 4.3)
Svefnlyf	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem og ritonavir má gefa samhliða ef vandlega er fylgst með því að slævandi áhrif verði ekki of mikil.
Lyf til að hætta að reykja	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion er einkum umbrotið af CYP2B6. Búist er við að samhliða gjöf bupropions og endurtekinna skammta af ritonaviri minnki þéttni bupropions. Talið er að þessi áhrif stafi af örvun á umbrotum bupropions. Hins vegar á ekki að gefa stærri skammta af bupropioni en ráðlagt er, þar sem einnig hefur verið sýnt fram á að ritonavir hamlar virkni CYP2B6 *in vitro*. Gagnstætt því sem við á um langtímanotkun ritonavirs sáust ekki verulegar milliverkanir við bupropion eftir skammtímanotkun lítilla skammta af ritonaviri (200 mg tvisvar á dag í 2 daga), sem bendir til þess að þéttni bupropions gæti byrjað að minnka nokkrum dögum eftir að samhliða gjöf ritonavirs hefst.
Steralyf	Budesonid, Fluticason propionat til innöndunar, inndælingar eða notkunar í nef, Triamcinolon	Tilkynnt hefur verið um altæk áhrif barkstera, þ.m.t. Cushings heilkenni og bælingu á starfsemi nýrnahettna (þéttni cortisols í plasma minnkaði um 86%) hjá sjúklingum sem fengu ritonavir og fluticason propionat til innöndunar eða í nef; svipuð áhrif gætu einnig komið fram við notkun annarra barkstera sem umbrotnir eru af CYP3A, t.d. budesonids og triamcinolons. Þess vegna er samhliða notkun ritonavirs í skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð eða skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og þessara sykurstera ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hætta á altækum áhrifum af barksterum. Íhuga á að minnka skammta af sykursterum og

Tafla 1: Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjaflokkur	Lyf í flokki (breyting á AUC, breyting á C_{max})	Klínískar athugasemdir
		viðhafa náið eftirlit með staðbundnum og altækum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclomethason). Ef notkun sykurstera er hætt gæti ennfremur þurft að draga smám saman úr skömmtun yfir langan tíma.
	↑Dexamethason	Ritonavir í skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða skömmtum sem notaðir eru við andretróveirumeðferð hamlar virkni CYP3A og því er búist við að það auki þéttni dexamethasons í plasma. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef dexamethason er gefið samhliða ritonaviri.
	↑Prednisolon (28%, 9%)	Ráðlagt er að fylgjast vandlega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum ef prednisolon er gefið samhliða ritonaviri. AUC fyrir umbrotsefnið prednisolon jókst um 37 og 28% eftir 4 og 14 daga gjöf ritonavirs, í sömu röð.
Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum	Levothyroxin	Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um tilvik sem benda til hugsanlegrar milliverkunar milli lyfja sem innihalda ritonavir og levothyroxin. Fylgjast á með skjaldvakakveikju (TSH) hjá sjúklingum sem fá meðferð með levothyroxini, a.m.k. fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með ritonaviri hefst og/eða endar.
Vasópressín-blokkar	↑Tolvaptan	Lyfið má ekki nota samhliða vegna hættu á vessaþurrð, blóðmagnsminnkun og blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.3).

Skammstafanir: ALAT=alanín-amínótransferasi, AUC=svæði undir tíma-þéttniferli.
* Niðurstöður úr rannsóknum á lyfjamilliverkunum með Paxlovid.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid hjá þunguðum konum sem varpað gætu ljósi á hugsanleg skaðleg áhrif á þroska fósturs sem tengjast lyfinu. Konur á barneignaraldri eiga að forðast

þungun meðan á meðferð með Paxlovid stendur og í varúðarskyni í 7 daga eftir að meðferð með Paxlovid er lokið.

Notkun ritonavirs getur minnkað verkun samsettra hormónagetnaðarvarna. Sjúklingar sem nota samsetta hormónagetnaðarvörn verða að nota aðra örugga getnaðarvörn eða sæðishindrandi getnaðarvörn til viðbótar meðan á meðferð með Paxlovid stendur og þar til einn tíðahringur er liðinn frá því að notkun Paxlovid var hætt (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid á meðgöngu.

Upplýsingar úr dýrarannsóknum hafa sýnt eiturverkun á þroska hjá kanínum (lægri fósturþyngd) en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Umtalsverður fjöldi kvenna sem notaði ritonavir á meðgöngu gaf ekki vísbendingu um aukna tíðni fæðingargalla samanborið við tölur frá eftirlitskerfi með fæðingargöllum hjá þýði.

Upplýsingar úr rannsóknum á dýrum með ritonaviri hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota Paxlovid á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn nema klínískt ástand krefjist meðferðar með Paxlovid.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Paxlovid hjá konum með börn á brjósti.

Ekki er þekkt hvort nirmatrelvir er að finna í mjólk manna eða dýra og áhrif lyfsins á nýbura/ungbarn á brjósti eða áhrif á mjólkurframleiðslu eru einnig óþekkt. Takmarkaðar birtar upplýsingar benda til þess að ritonavir skiljist út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ritonavirs á nýbura/ungbarn á brjósti eða á mjólkurframleiðslu. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Paxlovid stendur og í varúðarskyni í 7 daga eftir að meðferð með Paxlovid er lokið.

Frjósemi

Engar upplýsingar úr rannsóknum á mönnum liggja fyrir um áhrif Paxlovid (nirmatrelvir og ritonavir) eða ritonavirs eins sér á frjósemi. Hvorki nirmatrelvir né ritonavir eitt sér höfðu áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki er búist við að Paxlovid hafi nein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins
Algengustu aukaverkanir við meðferð með Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) voru bragðskynstruflanir (4,6%), niðurgangur (3,0%), höfuðverkur (1,2%) og uppköst (1,2%).

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi lyfsins eru byggðar á aukaverkunum sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu.

Aukaverkanirnar í töflu 2 eru flokkaðra eftir líffærum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir Paxlovid

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi
Taugakerfi	Algengar	Bragðskynstruflanir, höfuðverkur
Æðar	Sjaldgæfar	Háþrýstingur
Meltingarfæri	Algengar Sjaldgæfar	Niðurgangur, uppköst, ógleði Kviðverkur
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Útbrot*
	Mjög sjaldgæfar	Húðþekjudrepslos, Steven-Johnson heilkenni, Kláði*
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög sjaldgæfar	Lasleiki

* Þessar aukaverkanir eru einnig einkenni ofnæmisviðbragða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Meðferð við ofskömmtun Paxlovid ætti að samanstanda af almennri stuðningsmeðferð, þar á meðal eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki er til sérstakt mótlyf við ofskömmtun Paxlovid.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, próteasahemlar, ATC-flokkur: J05AE30

Verkunarháttur

Nirmatrelvir er peptíðhermandi hemill á aðalpróteasa (Mpro) SARS-CoV-2 sem einnig kallast 3C-líkur próteasi (3CLpro) eða nsp5 próteasi. Hömlun Mpro SARS-CoV-2 gerir próteinið ófært um að vinna fjölpróteinforvera og kemur þannig í veg fyrir afritun veira.

Ritonavir hamlar CYP3A miðluðu umbroti nirmatrelvirs og eykur þar af leiðandi plasmaþéttni nirmatrelvirs.

Veiruhamlandi virkni

Nirmatrelvir sýndi veiruhamlandi virkni gegn SARS-CoV-2 sýkingu í dNHBE frumum (differentiated normal human bronchial epithelial cells), sem eru aðalþekjufrumulína í lungnablöðrum manna (EC_{50} gildi 61,8 nM og EC_{90} gildi 181 nM) eftir 3 daga útsetningu fyrir lyfinu.

Veiruhamlandi virkni nirmatrelvirs gegn ómíkrónafbrigðunum 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 var metin í Vero E6-TMPRSS2 frumum þar sem P-gp hemill var til staðar. Nirmatrelvir hafði EC_{50} miðgildi sem nam 83 nM (á bilinu: 39-146 nM) gegn ómíkrón-undirafbrigðum, sem endurspeglar margfeldisbreytingu á EC_{50} gildi ≤ 1,5 miðað við USA-WA1/2020 stofninn.

Auk þess var veiruhamlandi virkni nirmatrelvirs gegn SARS-CoV-2 alfa, beta, gamma, delta, lambda, mý og ómíkrón BA.1 afbrigðunum metin í Vero E6 frumum án P-gp (Vero E6 P-gp knockout cells). Nirmatrelvir hafði EC_{50} miðgildi sem nam 25 nM (á bilinu: 16-141 nM). Beta-afbrigðið var minnst næma afbrigðið sem var prófað, með margfeldisbreytingu á EC_{50} gildi 3,7 miðað við USA-WA1/2020. Önnur afbrigði höfðu margfeldisbreytingu á EC_{50} gildi ≤ 1,1 miðað við USA-WA1/2020.

Veiruónæmi í frumurækt og lífefnafræðilegum prófunum
SARS-CoV-2 M^{pro} leifar sem hugsanlega tengjast ónæmi gegn nirmatrelviri hafa fundist með ýmsum aðferðum, m.a. rannsóknum til að meta SARS-CoV-2 val á ónæmi, prófun á raðbrigða SARS-CoV-2 veirum með amínósýruskiptum í M^{pro} og lífefnafræðilegum prófunum með raðbrigða SARS-CoV-2 M^{pro} sem inniheldur amínósýruskipti. Í töflu 3 koma fram amínósýruskipti í M^{pro} og samsetningar amínósýruskipta í M^{pro} sem hafa sést í nirmatrelvir-völdum SARS-CoV-2 veirum í frumuræktun. Einstök amínósýruskipti í M^{pro} eru talin upp óháð því hvort þau komu fram ein sér eða í tengslum við önnur amínósýruskipti í M^{pro}. Athugið að amínósýruskipti í M^{pro} S301P og T304I skarast við P6 og P3 stöður nsp5/nsp6 klofnunarstaðar sem er á C-enda M^{pro}. Amínósýruskipti á öðrum M^{pro} klofnunarstöðum hafa ekki verið tengd ónæmi gegn nirmatrelviri í frumurækt. Klínískt mikilvægi þessara amínósýruskipta er ekki þekkt.

Tafla 3: SARS-CoV-2 M^{pro} amínósýruskipti valin af nirmatrelviri í frumurækt (með EC_{50} faldri breytingu > 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)

Flest stök og sum tvöföld amínósýruskipti í M^{pro} sem komu fram sem drógu úr næmi SARS-CoV-2 fyrir nirmatrelviri leiddu til < 5-faldra breytinga á EC_{50} samanborið við villigerð SARS-CoV-2. Almennt leiddu þreföld og sum tvöföld amínósýruskipti í M^{pro} til > 5-faldra breytinga á EC_{50} miðað við villigerð. Þörf er á að skilja betur klínískt mikilvægi þessara skipta.

Aukið veirumagn

Eftir meðferð sást aftur aukið veirumagn (RNA) í nefi á degi 10 og/eða degi 14 í undirhópi sjúklinga sem fengu Paxlovid og lyfleysu í EPIC-HR, óháð einkennum COVID-19. Aukið veirumagn í EPIC-HR kom aftur fram bæði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Paxlovid og sjúklingum sem fengu ekki meðferð (lyfleysu) en tíðnin var tölulega hærri í Paxlovid hópnum (6,3% á móti 4,2%). Aukið veirumagn og endurkomin einkenni COVID-19 voru ekki talin tengjast framgangi til alvarlegri sjúkdóms, þ.m.t. sjúkrahúsinnlögn, dauðsfall eða ónæmismyndun.

Verkun

Verkun Paxlovid er byggð á milligreiningu og studd af lokagreiningu í EPIC-HR, sem er 2./3. stigs slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með einkenni, sem voru ekki á sjúkrahúsi og með greinda SARS-CoV-2 sýkingu staðfesta á rannsóknarstofu. Gjaldgengir þátttakendur voru 18 ára og eldri með að minnsta kosti einn af eftirfarandi áhættuþáttum fyrir alvarlegum sjúkdómi: sykursýki, ofþyngd (BMI > 25 kg/m^2), langvinnan lungnasjúkdóm (þ.m.t. astma), langvinnan nýrnasjúkdóm, yfirstandandi reykingar, ónæmisbælandi sjúkdóm, eða í ónæmisbælandi meðferð, hjarta- og æðasjúkdóm, háan blóðþrýsting, sigðkornasjúkdóm, taugaþroskaraskanir, virkt krabbamein, þörf fyrir notkun lækningatækis eða þeir sem voru 60 ára eða

eldri án tillits til annarra sjúkdóma. Þátttakendur með einkenni COVID-19 sem komu fram eftir ≤ 5 daga tóku þátt í rannsókninni. Einstaklingar sem höfðu fengið COVID-19 sýkingu eða verið bólusettir voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Þátttakendum var slembiraðað (1:1) til að fá Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) eða lyfleysu til inntöku á 12 klst. fresti í 5 daga. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga með COVID-19 tengda sjúkrahúsinnlögn eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28. Greiningin fór fram í aðlagaða greiningarþýðinu sem átti að meðhöndla (mITT) [allir þátttakendur sem fengu meðferð og voru með einkenni sem komu fram eftir ≤ 3 daga sem í upphafi fengu ekki eða var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni (mAb)], í mITT1 greiningarþýðinu (allir þátttakendur sem fengu meðferð og voru með einkenni sem komu fram eftir ≤ 5 daga sem í upphafi fengu ekki og var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með mAb) og í mITT2 greiningarþýðinu (allir þátttakendur með einkenni sem komu fram eftir ≤ 5 daga).

Samtals var 2.113 þátttakendum slembiraðað til að fá Paxlovid eða lyfleysu. Við upphaf var meðalaldur 45 ár og voru 12% 65 ára eða eldri (3% voru 75 ára eða eldri); 51% voru karlar; 71% hvítir, 4% svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og 15% voru asískir, 41% voru af spænskum eða rómönskum uppruna. Hjá 67% þátttakenda komu einkenni fram eftir ≤ 3 daga fyrir upphaf rannsóknarmeðferðar; 80% voru með BMI ≥25 kg/m^2 (36% með BMI ≥30 kg/m^2); 11% voru með sykursýki; minna en 1% af rannsóknarþýðinu var með ónæmisbælingu, 49% þátttakenda höfðu neikvætt sermispróf við upphaf og 49% jákvætt sermispróf. Meðal (SD) veirumagn í blóði við upphaf var 4,71 $\log_{10}$ eintök/ml (2,89); 27% þátttakenda voru með veirumagn í blóði > 10^7 (eintök/ml) við upphaf; 6,0% þátttakenda fengu eða gert var ráð fyrir að fengju COVID-19 mAb meðferð þegar slembiröðun fór fram og voru þeir útilokaðir frá mITT og mITT1 greiningum. Helsta afbrigði SARS-CoV-2 í báðum meðferðarhópum var Delta (99%), aðallega setraðaþyrping (clade) 21J.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum eiginleikum og sjúkdómseinkennum við upphaf hjá Paxlovid og lyfleysuhópunum.

Ákvörðun aðalverkunar var byggð á áætlaðri milligreiningu 754 þátttakenda í mITT þýðinu. Metin lækkun áhættu var -6.5% með óleiðréttum 95% öryggismörkum sem voru (-9,3%; -3,7%) og 95% öryggismörkum sem voru (-10,92%; -2,09%) þegar leiðrétt var fyrir margfeldni. Tvíhliða p-gildi var < 0,0001, með tvíhliða marktæknimörkum sem voru 0,002.

Í töflu 4 eru sýndar niðurstöður varðandi aðalendapunkt hjá mITT1 greiningarþýðinu, fyrir allt gagnasafnið við lok rannsóknarinnar.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður hjá fullorðnum með COVID-19 sem ekki voru lagðir inn og fengu skammta innan 5 daga frá upphafi einkenna og fengu ekki meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni í upphafi (mITT1 greiningarþýði[b])

	Paxlovid (N=977)	**Lyfleysa (N=989)**
Innlögn tengd COVID-19 eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28		
n (%) Lækkun samanborið við lyfleysu[a] (95% CI), %	9 (0,9%) -5,64 (-7,31; -3,97)	64 (6,5%)
p-gildi	< 0,0001	
Dauðsfall af hvaða ástæðu sem er til og með degi 28, %	0	12 (1,2%)

Skammstafanir: CI=öryggisbil; COVID-19=kórónaveirusjúkdómur 2019; mITT1=aðlagað meðferðarþýði 1 (allir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá rannsóknarmeðferð og tóku a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi, með a.m.k. 1 endurkomu fram að degi 28, sem í upphafi fengu ekki eða var ekki gert ráð að fengju meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni (mAb) og fengu meðferð ≤ 5 dögum eftir að COVID-19 einkenni komu fyrst fram.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður hjá fullorðnum með COVID-19 sem ekki voru lagðir inn og fengu skammta innan 5 daga frá upphafi einkenna og fengu ekki meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni í upphafi (mITT1 greiningarþýði[b])

a. Metið uppsafnað hlutfall þátttakenda sem voru lagðir inn eða látnir á degi 28 var reiknað fyrir hvern meðferðarhóp með Kaplan-Meier aðferðinni, þar sem gögn þátttakenda sem ekki voru lagðir inn eða látnir eftir dag 28 voru skert þegar rannsókninni var hætt.
b. Gagnagreiningarsett var uppfært eftir að gögn um 133 þátttakendur voru fjarlægð vegna gæðavandamála.

Áætluð minnkun áhættu var -6,1% með 95% öryggismörkum (-8,2%; -4,1%) hjá þátttakendum sem fengu lyf innan 3 daga eftir að einkenni komu fyrst fram en –4,6% með 95% öryggismörkum (-7,4%; -1,8%) hjá mITT1 undirþýðinu, sem fékk lyf >3 dögum eftir að einkenni komu fyrst fram.

Sambærilegar niðurstöður komu fram í endanlegu mITT og mITT2 greiningarþýðunum. Samtals voru 1.318 þátttakendur í mITT greiningarþýðinu. Tíðni atvika var 5/671 (0,75%) hjá Paxlovid hópnum og 44/647 (6,80%) hjá lyfleysuhópnum.

Tafla 5: Framvinda COVID-19 (sjúkrahúsinnlögn eða dauðsfall) til og með degi 28 hjá fullorðnum með einkenni sem eru í aukinni hættu á að sjúkdómurinn versni og verði alvarlegur; mITT1 greiningarþýði

	Paxlovid 300 mg/100 mg	**Lyfleysa**
Fjöldi sjúklinga	N=977	N=989
Ekki með mótefni í sermi	n=475	n=497
Sjúklingar sem sem voru lagðir inn á sjúkrahús eða létust[a] (%) Áætlað hlutfall á 28 dögum [95% CI], % Áætluð lækkun samanborið við lyfleysu (95% CI)	8 (1,7%) 1,72 (0,86; 3,40) -9,79 (-12,86; -6,72)	56 (11,3%) 11,50 (8,97; 14,68)
Með mótefni í sermi	n=490	n=479
Sjúklingar sem sem voru lagðir inn á sjúkrahús eða létust[a] (%) Áætlað hlutfall á 28 dögum [95% CI], % Áætluð lækkun samanborið við lyfleysu (95% CI)	1 (0,2%) 0,20 (0,03; 1,44) -1,5 (-2,70; -0,25)	8 (1,7%) 1,68 (0,84; 3,33)

Skammstafanir: CI=öryggismörk; COVID-19=kórónaveirusjúkdómur 2019; mITT1=aðlagað meðferðarþýði 1.
Allir þátttakendur sem var slembiraðað til að fá rannsóknarmeðferð og tóku a.m.k. einn skammt af rannsóknarlyfi, sem í upphafi fengu ekki eða var ekki gert ráð fyrir að fengju meðferð við COVID-19 með einstofna mótefni og fengu meðferð ≤5 dögum eftir að einkenni COVID-19 komu fyrst fram.
Þátttakendur töldust vera með mótefni í sermi ef þeir voru með jákvæðar niðurstöður í sértæku mótefnaprófi fyrir mótefni gegn annaðhvort S eða N veiruprótеinum í sermi.
Sýndur er munur á milli hlutfalla í meðferðarhópunum tveimur og 95% öryggismörk þeirra, samkvæmt normalnálgun á gögnin.
a. Innlögn tengd COVID-19 eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er.

Niðurstöður varðandi verkun hjá mITT1-þýðinu voru sambærilegar í undirhópum þátttakenda eftir aldri (≥65 ára), BMI (BMI >25 og BMI >30) og sykursýki.

<u>Börn</u>

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Paxlovid hjá einum eða fleiri undirhópum barna við COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf nirmatrelvirs/ritonavirs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum þátttakendum og hjá þátttakendum með vægt til miðlungi alvarlegt COVID-19.

Ritonavir er gefið með nirmatrelviri til að efla lyfjahvörf sem leiðir til aukinnar altækrar þéttni og lengri helmingunartíma nirmatrelvirs.

Við endurtekna skammta af nirmatrelviri/ritonaviri 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, og 500 mg/100 mg sem eru gefnir tvisvar á dag virðist aukning altækrar útsetningar við jafnvægi vera minni en í hlutfalli við skammtastærð. Við endurtekna skammta á 10 dögum var jafnvægi náð á degi 2 með um það bil 2 faldri uppsöfnun. Altæk útsetning á degi 5 var svipuð og á degi 10 fyrir allar skammtastærðir.

Frásog

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af nirmatrelviri/ritonaviri 300 mg/100 mg var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC_{inf} fyrir nirmatrelvir við jafnvægi 2,21 µg/ml og 23,01 µg*klst./ml, í þeirri röð. Miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) var 3,00 klst. Útreiknaður meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs var 6,1 klst.

Eftir gjöf staks skammts til inntöku af nirmatrelviri/ritonaviri 300 mg/100 mg var margfeldismeðaltal ritonavirs (CV%) C_{max} 0,36 µg/ml og AUC_{inf} 3,60 µg*klst./ml. Miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) var 3,98 klst. Útreiknaður meðalhelmingunartími endanlegs brotthvarfs var 6,1 klst.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku
Skammtagjöf með fituríkri máltíð jók útsetningu fyrir nirmatrelviri (um það bil 61% aukning á meðaltali C_{max} og 20% aukning á meðaltali AUC_{last}) samanborið við fastandi ástand eftir gjöf 300 mg nirmatrelvirs (2 × 150 mg)/100 mg ritonavir taflna.

Dreifing

Próteinbinding nirmatrelvirs í plasma hjá mönnum er um það bil 69%.

Próteinbinding ritonavirs í plasma hjá mönnum er um það bil 98-99%.

Umbrot

In vitro rannsóknir þar sem lagt var mat á nirmatrelvir án gjafar ritonavirs samhliða benda til þess að nirmatrelvir umbrotni aðallega fyrir tilstilli cýtókróms P450 (CYP) 3A4. Hins vegar hamlar gjöf nirmatrelvirs ásamt ritonaviri umbrotum nirmatrelvirs. Í plasma var óbreytt nirmatrelvir eina lyfjatengda efnið sem greindist. Minniháttar oxunarumbrotsefni greindust í hægðum og þvagi.

In vitro rannsóknir sem notuðu netbólur úr mannalifur hafa sýnt fram á að CYP3A er helsta ísóformið sem á þátt í umbrotum ritonavirs, en CYP2D6 á einnig þátt í myndun umbrotsefnisins M–2 með oxun.

Brotthvarf

Þegar nirmatrelvir er gefið ásamt ritonaviri er brotthvarf þess aðallega með útskilnaði óbreytts lyfs um nýru. Um það bil 49,6% af 300 mg skammti nirmatrelvirs skilst út í þvagi og 35,3% í hægðum. Nirmatrelvir var helsta lyfjatengda efnið ásamt litlu magni umbrotsefna sem urðu til við vatnsrof í úrgangsefnum. Í plasma var óbreytt nirmatrelvir eina mælanlega lyfjatengda efnið.

Rannsóknir hjá mönnum með geislamerktu ritonaviri sýndu fram á að brotthvarf ritonavirs var aðallega um lifur og í galli. Um það bil 86% af geislamerktu lyfi skildist út í hægðum og búist er við að hluti af því sé ófrásogað ritonavir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn
Engar rannsóknir byggðar á aldri og kyni liggja fyrir á lyfjahvörfum nirmatrelvirs/ritonavirs.

Kynþáttur og þjóðarbrot
Altæk útsetning hjá japönskum þátttakendum var tölulegra lægri en ekki klínískt marktækt frábrugðin útsetningu hjá þátttakendum frá Vesturlöndum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Samanborið við heilbrigðan viðmiðunarhóp með eðlilega nýrnastarfsemi var C_{max} og AUC fyrir nirmatrelvir hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi 30% og 24% hærra, hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi 38% og 87% hærra og hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi 48% og 204% hærra.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Samanborið við heilbrigðan viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi voru lyfjahvörf nirmatrelvirs hjá þátttakendum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi ekki marktækt frábrugðin. Aðlagað hlutfall margfeldismeðaltals (90% CI) fyrir AUC_{inf} og C_{max} nirmatrelvirs þar sem miðlungi alvarlega skert lifrarstarfsemi (próf) var borin saman við eðlilega lifrarstarfsemi (viðmið) var 98,78% (70,65%; 138,12%) og 101,96% (74,20%; 140,11%), í sömu röð.

Engar rannsóknir á nirmatrelviri/ritonaviri hafa verið gerðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Rannsóknir á milliverkun með nirmatrelviri/ritonaviri

CYP3A4 átti stærstan þátt í umbrotum nirmatrelvirs með oxun þegar nirmatrelvir eitt sér var prófað í netbólum úr mannalifur. Ritonavir er CYP3A hemill og eykur plasmaþéttni nirmatrelvirs og annarra lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Öflugir hemlar og örvar geta breytt lyfjahvörfum nirmatrelvirs þrátt fyrir að það sé gefið samhliða ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

Nirmatrelvir veldur ekki afturkræfri hömlun á virkni CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eða CYP1A2 *in vitro* við þéttni sem skiptir máli klínískt. Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýndu að nirmatrelvir getur örvað virkni CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Klínísk þýðing þess er ekki þekkt. Samkvæmt *in vitro* gögnum hefur nirmatrelvir lítils háttar hamlandi áhrif á virkni BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 og OCT2. Hugsanlegt er að nirmatrelvir geti haft hamlandi áhrif á virkni MDR1 og OATP1B1 við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Áhrif á lyfjahvörf nirmatrelvirs/ritonavirs voru metin með itraconazoli (CYP3A hemill) og carbamazepini (CYP3A örvi). Prófunar-/viðmiðunarhlutföll aðlagaðs hlutfalls margfeldismeðaltals fyrir AUC_{inf} og C_{max} nirmatrelvirs voru 44,50% og 56,82%, í sömu röð, eftir gjöf nirmatrelvirs/ritonavirs 300 mg/100 mg samhliða mörgum skömmtum af carbamazepini til inntöku. Prófunar-/viðmiðunarhlutföll aðlagaðs hlutfalls margfeldismeðaltals fyrir AUC_{inf} og C_{max} nirmatrelvirs voru 138,82% og 118,57%, í sömu röð, þegar nirmatrelvir/ritonavir var gefið samhliða mörgum skömmtum af itraconazoli samanborið við þegar nirmatrelvir/ritonavir var gefið eitt og sér.

Áhrif nirmatrelvirs/ritonavirs á önnur lyf voru metin með midazolami (CYP3A hvarfefni) og dabigatrani (P-gp hvarfefni). Prófunar-/viðmiðunarhlutföll aðlagaðs hlutfalls margfeldismeðaltals fyrir AUC_{inf} og C_{max} midazolams voru 1.430,02% og 368,33%, í sömu röð þegar midazolam var gefið samhliða mörgum skömmtum af nirmatrelviri/ritonaviri samanborið við þegar midazolam var gefið eitt og sér. Prófunar-/viðmiðunarhlutföll aðlagaðs hlutfalls margfeldismeðaltals fyrir AUC_{inf} og C_{max} dabigatrans voru 194,47% og 233,06%, í sömu röð, eftir samhliða gjöf dabigatrans ásamt mörgum skömmtum af nirmatrelviri/ritonaviri samanborið við þegar dabigatran var gefið eitt og sér.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar rannsóknir á öryggi hafa verið gerðar með nirmatrelviri samhliða ritonaviri.

Nirmatrelvir

Rannsóknir á eituráhrifum endurtekinna skammta og eituráhrifum á erfðaefni leiddu ekki í ljós neina hættu af völdum nirmatrelvirs. Engar aukaverkanir sáust í rannsóknum á frjósemi, þroskun fósturvísa og fóstra eða þroskun fyrir og eftir fæðingu hjá rottum. Rannsókn á ungafullum kanínum sýndi minnkun fósturþyngdar, án marktækra eituráhrifa á móðurina. Altæk útsetning (AUC_{24}) hjá kanínum við stærsta skammt sem ekki veldur minnkun fósturþyngdar var áætluð 3 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða lækningalega skammta af Paxlovid.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum nirmatrelvirs.

Ritonavir

Í dýrarannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af ritonaviri voru helstu marklíffæri lifur, sjónhimna, skjaldkirtill og nýru. Breytingar á lifur komu meðal annars fram í lifrarfrumum og breytum sem varða gall og frumuát, ásamt hækkuðum gildum lifrarensíma. Ofvöxtur í litþekju sjónhimnu og hrörnun í sjónu komu fram í öllum rannsóknum á ritonaviri hjá nagdýrum, en hafa ekki komið fram hjá hundum. Gögn sem liggja fyrir um örbyggingu (ultrastructural evidence) gefa til kynna að þessar breytingar á sjónhimnu geti verið vegna uppsöfnunar fosfólípíða. Í klínískum rannsóknum komu þó ekki fram neinar vísbendingar um breytingar á augum hjá mönnum af völdum lyfsins. Allar breytingar á skjaldkirtli gengu til baka þegar notkun ritonavirs var hætt. Engar breytingar á virkni skjaldkirtils sem skipta máli klínískt hafa komið fram í klínískum rannsóknum hjá mönnum.

Talið er að breytingar á nýrum sem komu fram hjá rottum, þar á meðal pípluhrörnun, langvinn bólga og próteinmiga, séu af völdum sjálfsprottins tegundabundins sjúkdóms. Ennfremur komu engin klínískt marktæk frávik með tilliti til nýrna fram í klínískum rannsóknum.

Rannsóknir á eituráhrifum á erfðaefni leiddu ekki í ljós neina hættu af völdum ritonavirs. Langtímarannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum ritonavirs hjá músum og rottum leiddi í ljós hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif sérstaklega hjá þessum tegundum, en þau eru ekki talin skipta máli fyrir menn. Ritonavir hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum. Eituráhrif á þroska sem sáust hjá rottum (fósturvísadauði, minnkuð fósturþyngd, seinkun á beinmyndun og breytingar á innri líffærum, þ.m.t. seinkun á að eistu gengju niður) komu einkum fram við skammtastærðir sem höfðu eituráhrif á móðurina. Eituráhrif á þroska hjá kanínum (fósturvísadauði, minnkaður gotfjöldi og minnkuð fósturþyngd) komu fram við skammtastærðir sem höfðu eituráhrif á móðurina.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Nirmatrelvir filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:
Örkristallaður sellulósi
Laktósaeinhýdrat
Natríumkroskarmellósi
Kísiltvíoxíðkvoða
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð:
Hýdroxýpropýlmetýlsellulósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlenglýkól (E1521)
Rautt járnoxíð (E172)

Ritonavir filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni:
Copovidón
Sorbitanlárat
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð:
Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Hýdroxýpropýlsellulósi (E463)
Talkúm (E553b)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Pólýsorbat 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/Al/PVC þynnuspjöld með 30 töflum.

Paxlovid er pakkað í öskjur sem innihalda 5 þynnupakkningar til eins dags notkunar, með 30 töflum.

Hver þynnupakkning til eins dags notkunar inniheldur 4 nirmatrelvir töflur og 2 ritonavir töflur, fyrir morgunskammt og kvöldskammt.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1625/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. janúar 2022
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. desember 2023

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.