

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paxlovid 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirmatrelviiria

Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on 150 mg nirmatrelviiria, sisältää 176 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

### Nirmatrelviiri

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, soikionmuotoinen, pituus noin 17,6 mm ja leveys 8,6 mm, toiselle puolelle on painettu ”PFE” ja toiselle puolelle ”3CL”.

### Ritonaviiri

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kapselinmuotoiset tabletit, pituus noin 17,1 mm ja leveys 9,1 mm, toiselle puolelle on painettu ”H” ja toiselle puolelle ”R9”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Paxlovid on tarkoitettu koronavirustauti 2019:n (COVID-19) hoitoon aikuisille, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut riski vaikeaan COVID-19-tautiin (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 300 mg nirmatrelviiria (kaksi 150 mg:n tablettia) ja 100 mg ritonaviiria (yksi 100 mg:n tabletti), kaikki otettuna suun kautta 12 tunnin välein 5 vuorokauden ajan. Paxlovid on annettava mahdollisimman pian COVID-19-diagnoosin jälkeen ja 5 vuorokauden sisällä oireiden alkamisesta. Koko 5 vuorokauden hoitokuurin suorittaminen loppuun on suositeltavaa, vaikka potilas tarvitsisi sairaalahoitoa vaikeaan-asteisen tai kriittisen COVID-19:n vuoksi Paxlovid-hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos potilas unohtaa Paxlovid-annoksen 8 tunnin sisällä tavallisesta ottoajankohdasta, potilaan pitää

ottaa se mahdollisimman pian ja jatkaa normaalia annosteluohjelmaa. Jos potilas unohtaa annoksen yli 8 tunnin ajan, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta ja sen sijaan hänen pitää ottaa seuraava annos tavalliseen aikaan. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtamansa annoksen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR  $\geq$  60 – < 90 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR  $\geq$  30 – < 60 ml/min) sairastavien potilaiden Paxlovid-annos pitää pienentää tasolle 150 mg nirmatrelviiria ja 100 mg ritonaviiria 12 tunnin välein 5 päivän ajan liiallisen altistumisen välttämiseksi (tätä annoksen muuttamista ei ole testattu kliinisesti). Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla [(eGFR <30 ml/min mukaan lukien potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD))] ja jotka käyvät hemodialyysissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### **Erityishuomio potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta**

Päivittäinen läpипainopakkaus sisältää kaksi erillistä osaa, kumpikin sisältää kaksi nirmatrelviiritablettia ja yhden ritonaviiritabletin, joka vastaa päivittäistä annosta vakioannoksella. Näin ollen potilaiden, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, huomio on kiinnitettävä siihen, että vain yksi nirmatrelviiritabletti ja yksi ritonaviiritabletti on otettava 12 tunnin välein.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Paxlovid-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeasta (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Samanaikainen hoito ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa*

Paxlovid-annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joilla on diagnosoitu HIV-infektio tai C-hepatiitti-infektio ja jotka saavat lisäksi ritonaviiri- tai kobisistaattihoitoa, jatkavat hoitoaan määräyksen mukaan.

#### *Pediatrinen populaatio*

Paxlovid-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu. Tietoa ei ole saatavilla

### Antotapa

Suun kautta.

Nirmatrelviiri on otettava yhdessä ritonaviirin kanssa. Jos nirmatrelviiria ei oteta oikein ritonaviirin kanssa, vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa ei riitä saavuttamaan haluttua terapeuttista vaikutusta.

Paxlovid voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Tabletit pitää niellä kokonaisina eikä niitä pidä pureskella, rikkoa eikä murskata, koska tietoja ei ole tällä hetkellä saatavilla.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Alla luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi eikä niitä pidetä täydellisenä luettelona kaikista lääkeaineista, jotka ovat vasta-aiheisia Paxlovid-valmisteen kanssa.

Sellaiset lääkevalmisteet, joiden puhdistuma on erittäin riippuvaista CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia reaktioita.

- Alfa1-adrenoreseptorin antagonistit: alfutsosiini
- Antianginaaliset lääkkeet: ranolatsiini
- Rytmihäiriölääkkeet: dronedaroni, propafenoni, kinidiini
- Syöpälääkkeet: neratinibi, venetoklaksi
- Kihtilälääkkeet: kolkisiini
- Antihistamiinit: terfenadiini
- Psykoosilääkkeet/neuroleptit: lurasidoni, pimotsidi, ketiapiini
- Eturauhasen liikakasvun hoitoon tarkoitetut lääkkeet: silodosiini
- Sydän- ja verisuonitautien hoitoon tarkoitetut lääkkeet: eplerenoni, ivabradiini
- Ergotjohdannaiset: dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergometriini
- Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet: sisapridi
- Immuunisalpaajat: vokloporiini
- Lipidejä muuntavat aineet:
  - o HMG Co-A-reduktaasin estäjät: lovastatiini, simvastatiini
  - o Mikrosomaalisen triglyseridikuljetusproteiinin (MTTP) estäjä: lomitapidi
- Migreenilääkkeet: eletriptaani
- Mineralokortikoidireseptorin antagonistit: finerenoni
- Opioidiantagonistit: naloksegoli
- PDE5:n estäjät: avanafiili, sildenafili, tadalafili, vardenafiili
- Sedatiivit/unilääkkeet: kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratssepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami
- Vasopressiiniantagonistit: tolvaptaani

Sellaiset lääkevalmisteet, jotka ovat voimakkaita CYP3A:n indusioijia, jolloin huomattavasti pienentyneisiin nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa voi liittyä virologisen vasteen mahdollinen häviäminen ja mahdollinen resistenssi.

- Antibiootit: rifampisiini, rifapentiini
- Syöpälääkkeet: apalutamidi
- Antikonvulsiviset lääkkeet: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni
- CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -proteiinin tehostajat: lumakaftori/ivakaftori
- Rohdosvalmisteet: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei voida aloittaa heti sen jälkeen, kun CYP3A4:n indusioijien käyttö on keskeytetty. Tämä johtuu hiljattain keskeytetyn CYP3A4:n indusioijan vaikutuksen lakkaamisen viiveestä (ks. kohta 4.5).

Ottaen huomioon hiljattain keskeytetyn CYP3A:n indusioijan vaikutuksen lakkaamisen viiveen sekä sen, että Paxlovid-hoito pitää aloittaa viiden päivän kuluessa oireiden alkamisesta, Paxlovid-hoidon sopivan aloitusajan määrittämiseksi on harkittava monialaista toimintamallia (jolloin määritykseen osallistuu esimerkiksi lääkäreitä ja kliinisen farmakologian asiantuntijoita).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa aiheutuva vakavien haittavaikutusten riski

Lääkeaineiden yhteisvaikutusten hallinta suuren riskin COVID-19-potilailla, jotka saavat samanaikaisesti useita lääkkeitä, voi olla monimutkaista ja vaatia syvällistä ymmärrystä kaikkien sellaisten yhteisvaikutusten luonteesta ja merkityksestä, joita samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin liittyy. Joidenkin potilaiden kohdalla lääkeaineiden yhteisvaikutusten hallitsemiseksi on harkittava monialaista toimintamallia (jolloin yhteisvaikutusten hallintaan osallistuu esimerkiksi lääkäreitä ja kliinisen farmakologian asiantuntijoita), erityisesti silloin, jos samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden käyttö keskeytetään tai niiden annosta pienennetään tai jos haittavaikutusten seuraaminen on välttämätöntä.

### *Paxlovid-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin*

Paxlovid-valmiste on CYP3A:n estäjä. Jos sen käyttö aloitetaan potilaalle, joka käyttää CYP3A:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita, tai jos CYP3A:n välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen käyttö aloitetaan potilaalle, joka käyttää Paxlovid-valmistetta, CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuus plasmassa voi nousta (ks. kohta 4.5).

### *Paxlovid-valmisteen antaminen yhdessä kalsineuriinin estäjien ja mTORin estäjien kanssa*

Samanaikaisen annon monimutkaisuuden hallitseminen edellyttää moniammatillisen ryhmän (johon kuuluu lääkäreitä, immuunialpaajahoidon asiantuntijoita ja/tai kliinisen farmakologian asiantuntijoita) kuulemista seerumin immuunialpaajapitoisuuden tarkassa ja säännöllisessä seurannassa sekä immuunialpaaja-annoksen säätämässä viimeisimmän ohjeistuksen mukaisesti (katso kohta 4.5).

### *Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Paxlovid-valmisteeseen*

CYP3A:ta estävän lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi suurentaa Paxlovid-valmisteen pitoisuutta, ja CYP3A:ta indusoivan lääkevalmisteen käytön aloittaminen voi pienentää Paxlovid-valmisteen pitoisuutta.

Tällaisista yhteisvaikutuksista voi aiheutua

- samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen lisääntyneen altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia, joista voi aiheutua vaikea-asteisia, henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia tapahtumia
- lisääntyneen Paxlovid-altistuksen vuoksi kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia
- Paxlovid-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen häviäminen ja mahdollinen virusresistenssin kehittyminen.

Ks. taulukosta 1 lääkevalmisteet, joiden samanaikainen käyttö nirmatrelviirin ja ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista ja mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden kanssa pitää ottaa huomioon ennen Paxlovid-hoitoa ja sen aikana; samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet pitää tarkistaa uudelleen Paxlovid-hoidon aikana, ja potilasta pitää seurata samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi.

### Yliherkkyysoireet

Paxlovid-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaksiaa, yliherkkyysoireita ja vakavia ihoreaktioita (mukaan lukien toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää) (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyysoireiden tai anafylaksian oireita ja löydöksiä ilmenee, keskeytä Paxlovid-valmisteen käyttö heti ja aloita asianmukainen lääkehoito ja/tai tukihoido.

### Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä tietoa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole saatavilla (sisältään potilaat, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ESRD). Farmakokineettiseen tietoon perustuen (ks. kohta 5.2) Paxlovid-valmisteen käyttö vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla voi johtaa lisääntyneeseen altistukseen ja siten mahdolliseen toksisuuteen. Suositusta annoksen säätämisestä ei tässä vaiheessa tutkimusta voida antaa. Tämän vuoksi Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla hemodialyysin aikana [eGFR < 30 ml/min mukaan lukien potilaat joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD)].

### Vaikea maksan vajaatoiminta

Farmakokineettistä ja kliinistä tietoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole. Tämän vuoksi Paxlovid-valmistetta ei tule käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## Maksatoksisuus

Ritonaviiria saaneilla potilailla on esiintynyt kohonneita maksan transaminaasipitoisuuksia, kliinistä hepatiittia ja ikterusta. Paxlovid-valmistetta on siksi annettava varoen, jos potilaalla on ennestään maksasairaus, maksaentsyymien poikkeavuuksia tai hepatiitti.

## Kohonnut verenpaine

Paxlovid-hoidon aikana on raportoitu hypertensiota; yleensä tapaukset eivät ole olleet vakavia ja ne ovat olleet ohimeneviä. Erityistä huomiota, mukaan lukien verenpaineen säännöllinen seuranta, on kiinnitettävä etenkin iäkkäisiin potilaisiin, koska heillä on suurentunut vakavien hypertensioon liittyvien komplikaatioiden riski.

## HIV-1-infektion resistenssin kehittymisen riski

Koska nirmatrelviiri annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, voi olla olemassa riski, että HIV-1 muuttuu resistentiksi HIV-proteaasin estäjille henkilöillä, joilla on hallitsematon tai diagnosoimaton HIV-1-infektio.

## Apuaineet

Nirmatrelviiritabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Nirmatrelviiri- ja ritonaviiritabletit sisältävät molemmat alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Paxlovid-valmisteseen

Nirmatrelviiri ja ritonaviiri ovat CYP3A:n substraatteja.

Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A:ta indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja vähentää Paxlovid-valmisteen terapeutista vaikutusta.

Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP3A4:ää estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa nirmatrelviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa.

### Paxlovid-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

#### *CYP3A4:n substraatteina toimivat lääkevalmisteet*

Paxlovid (nirmatrelviiri + ritonaviiri) on voimakas CYP3A:n estäjä, joten se suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A:n välityksellä. Nirmatrelviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on erittäin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai henkeä uhkaavia tapahtumia, on vasta-aiheista (ks. taulukko 1). Muiden sellaisten CYP3A4:n substraattien samanaikaista käyttöä, joista voi aiheutua mahdollisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. taulukko 1), tulee harkita vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat.

#### *CYP2D6:n substraatteina toimivat lääkevalmisteet*

*In vitro* -tutkimusten perusteella ritonaviirilla on suuri affiniteetti useille sytokromi P450 (CYP) -isomuodoille, ja se voi estää oksidaatiota seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö CYP2D6:n substraattien kanssa voi suurentaa CYP2D6:n substraattina toimivan lääkeaineen pitoisuutta.

### *P-glykoproteiinin substraatteina toimivat lääkevalmisteet*

Paxlovid-valmisteella on myös suuri affiniteetti P-glykoproteiinille (P-gp), ja se estää tätä kuljetusproteiinia, joten samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa on seurattava tarkasti. Seurannan perusteella voidaan pienentää annosta tai välttää samanaikaista käyttöä.

Paxlovid-valmiste voi indusoida glukuronidaation ja oksidaation seuraavien toimesta: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19, näin ollen se voi lisätä joidenkin näiden reittien metaboloimien lääkevalmisteiden biotransformaatiota, ja voi johtaa alentuneeseen systeemiseen altistumiseen sellaisille lääkevalmisteille, mikä voisi vähentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

*In vitro* -tutkimusten perusteella nirmatrelviiri saattaa estää MDR1:n ja OATP1B1:n toimintaa kliinisesti merkityksellisissä pitoisuuksissa.

Paxlovid-valmisteella tehdyt lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että lääkeaineiden yhteisvaikutukset johtuvat ensisijaisesti ritonaviirista. Näin ollen ritonaviiriin liittyvät lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat sovellettavissa Paxlovid-valmisteeseen.

Taulukossa 1 luetellut lääkevalmisteet on tarkoitettu ohjeeksi, eikä niiden katsota olevan täydellisiä luetteloita kaikista lääkevalmisteista, jotka ovat vasta-aiheisia tai joilla voi olla yhteisvaikutuksia nirmatrelviiriin ja ritonaviiriin kanssa.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreseptorin antagonistit	↑Alfutsosiini	Alfutsosiinin suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa voi aiheutua vaikea-asteista hypotensiota ja se on näin ollen vasta-aiheinen (katso kohta 4.3).
	↑Tamsulosiini	Tamsulosiini metaboloituu laajalti pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2D6:n vaikutuksesta; ritonaviiri estää niitä kumpaakin. Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Amfetamiinijohdannaiset	↑Amfetamiini	Retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan amfetamiinin ja sen johdannaisten pitoisuuksia. Haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti Paxlovid-valmisteen kanssa.
Kipulääkkeet	↑Buprenorfiini (57 %, 77 %)	Buprenorfiinin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiset plasmassa eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioideille toleranttien potilaiden populaatiossa. Buprenorfiiniannoksen muuttaminen ei näin ollen ehkä ole välttämätöntä, kun nämä kaksi annetaan yhdessä.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Fentanyyli ↑Oksikodoni	Ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan huumaavien kipulääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Jos samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on tarpeen, harkitse näiden huumaavien kipulääkkeiden annoksen pienentämistä ja seuraa terapeutisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia (mukaan lukien hengityslama) huolellisesti. Katso lisätietoja kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.
	↓Metadoni (36 %, 38 %)	Metadoniannoksen suurentaminen voi olla välttämätöntä, kun sitä käytetään yhdessä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa, koska glukuronidaatio indusoituu. Annoksen muuttamista on harkittava perustuen potilaan kliiniseen vasteeseen metadonihoidolle.
	↓Morfiini	Morfiinin määrät voivat laskea, koska farmakokineettisenä tehostajana, samanaikaisesti käytetty ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota.
	↑Petidiini	Samanaikainen käyttö voi voimistaa tai pidentää opioidien vaikutuksia. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, harkitse petidiiniannoksen pienentämistä. Mahdollisen hengityslaman ja sedaation seuranta on tarpeen.
	↓Piroksikaami	Piroksikaamialtistuksen väheneminen Paxlovidin aiheuttaman CYP2C9-induktion vuoksi.
Antianginaaliset lääkkeet	↑Ranolatsiini	Ranolatsiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Samanaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rytmihäiriölääkkeet	↑Amiodaroni ↑Flekainidi	Koska amiodaroni- tai flekainidialtistus ja siten myös niihin liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, niitä ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei yhteiskäyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.



**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Digoksiini	Tämä yhteisvaikutus voi johtua farmakokineettisenä tehostajana annetun ritonaviirin aikaansaaman P-gp-välitteisen digoksiinin ulospumppauksen muuttumisesta. Digoksiinin pitoisuuden odotetaan suurenevan. Seuraa digoksiinin pitoisuutta (jos mahdollista) sekä digoksiinin turvallisuutta ja tehoa.
	↑Disopyramidi	Ritonaviiri voi nostaa disopyramidin pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa haittavaikutusten, kuten sydämen rytmihäiriöiden, riskin suurenemiseen. On syytä olla varovainen, ja disopyramidin terapeuttisen pitoisuuden seuranta on suositeltavaa, jos mahdollista.
	↑Dronedaroni, ↑Propafenoni, ↑Kinidiini	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti dronedaronin, propafenonin ja kinidiinin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Astmalääkkeet	↓Teofylliini (43 %, 32 %)	Teofylliinin annosta on ehkä lisättävä, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, tämä johtuu CYP1A2-entsyymin induktiosta.
Syöpälääkkeet	↑Abemasiklibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Abemasiklibin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, katso annoksen muuttamista koskevat suositukset abemasiklibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa abemasiklibiin liittyviä haittavaikutuksia.
	↑Afinibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen siitä, että ritonaviiri estää rintasyöpäresistenssiproteiinia (BCRP) ja akuuttia P-gp:tä. AUC:n ja C <sub>max</sub> :n suurenemisen määrä riippuu ritonaviirin annon ajoituksesta. On oltava varovainen käytettäessä afinibia Paxlovid-valmisteen kanssa (ks. afinibin valmisteyhtenveto). Seuraa afinibiin liittyviä haittavaikutuksia.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Apalutamidi	Apalutamidi on kohtalainen tai voimakas CYP3A4:n indusoija ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri/ritonaviiri-altistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Lisäksi apalutamidin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakaviin haittatapahtumiin, kuten kouristuskohtaukseen. Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö apalutamidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Seritinibi	Seritinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. On oltava varovainen käytettäessä seritinibiä Paxlovid-valmisteen kanssa. Katso annoksen muuttamista koskevat suositukset seritinibin valmisteyhteenvedosta. Seuraa seritinibiin liittyviä haittavaikutuksia.
	↑Dasatinibi, ↑Nilotinibi, ↑Vinblastiini, ↑Vinkristiini	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi johtaa vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuuden suurenemiseen.
	↑Enkorafenibi ↑Ivosidenibi	Enkorafenibin tai ivosidenibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, mikä voi suurentaa toksisuuden riskiä, mukaan lukien vakavien haittatapahtumien riski, kuten QT-ajan piteneminen. Vältä enkorafenibin tai ivosidenibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, potilaiden turvallisuutta on seurattava huolellisesti.
	↑Fostamatinibi	Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistumista fostamatinibin metaboliitille, R406:lle, mikä johtaa annosriippuvaisiin haittatapahtumiin, kuten hepatotoksisuus, neutropenia, hypertensio tai ripuli. Jos sellaisia tapahtumia ilmenee, katso annoksen pienentämistä koskevia suosituksia fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Ibrutinibi	Ibrutinibin pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä, mikä johtaa toksisuusriskin, mukaan lukien tuumorilyysioireyhtymän riski, suurenemiseen. Ibrutinibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan olevan riskiä suurempi ja ritonaviiria on käytettävä, pienennä ibrutinibiannos 140 mg:aan ja seuraa potilaita huolellisesti toksisuuden varalta.
	↑Neratinibi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A4:n estymisestä. Neratinibin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista johtuen vakavista ja/tai hengenvaarallisista mahdollisista reaktioista, kuten hepatotoksisuus (ks. kohta 4.3).
	↑Venetoklaksi	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Tämä johtaa tuumorilyysioireyhtymän suurentuneeseen riskiin annosta aloitettaessa ja annoksen suurentamisvaiheessa ja on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja venetoklaksin valmisteyhteenveto). Niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat suorittaneet loppuun annoksen suurentamisvaiheen ja joiden päivittäinen venetoklaksiannos on vakio, pienennä venetoklaksiannosta ainakin 75 % kun sitä käytetään voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (katso annostusohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).
Antikoagulantit	↑Apiksabaani	P-gp:tä sekä voimakkaasti CYP3A4:ää estävät valmisteet suurentavat apiksabaanipitoisuutta veressä ja suurentavat verenvuotoriskiä. Annostussuositukset käytettäessä apiksabaania yhdessä Paxlovid-valmisteen kanssa riippuvat apiksabaanin annoksesta. Katso lisätietoja apiksabaanin valmisteyhteenvedosta.
	↑Dabigatraani (94 %, 133 %)*	Paxlovid-valmisteen samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan dabigatraanin pitoisuutta, mikä suurentaa verenvuotoriskiä. Pienennä dabigatraaninannosta tai vältä

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
		samanaikaista käyttöä. Katso lisätietoja dabigatraanin valmisteyhteenvedosta.
	↑Rivaroksabaani (153 %, 53 %)	CYP3A:n ja P-gp:n esto johtaa suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa ja rivaroksabaanin farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa verenvuotoriskin suurenemiseen. Näin ollen Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.
	Varfariini, ↑↓S-varfariini (9 %, 9 %), ↔R-varfariini (33 %)	CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio johtaa R-varfariinimäärien pienenemiseen, kun taas vain vähän farmakokineettistä vaikutusta havaitaan S-varfariinin tapauksessa, kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Pienentyneet R-varfariinimäärät voivat johtaa antikoagulaation vähentymiseen, joten antikoagulaatioparametrien seuraamista suositellaan kun varfariinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Antikonvulsiiiviset lääkkeet	Karbamatsepiini*, Fenobarbitaali, Fenytoiini, Primidoni	Karbamatsepiini pienentää nirmatrelviirin AUC-arvoa 55 % ja C <sub>max</sub> -arvoa 43 %. Fenobarbitaali, fenytoiini ja primidoni ovat voimakkaita CYP3A4:n indusioijia ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri- ja ritonaviiri-altistukseen ja virologisen vasteen menetykseen. Karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin ja primidonin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Klonatsepaami	Klonatsepaamin annosta voi olla tarpeen pienentää, kun sitä käytetään yhdessä Paxlovid-valmisteen kanssa, ja kliinistä seuranta suositellaan.
	↓Divalproeksi, Lamotrigiini	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi CYP2C9:n aikaansaamaa oksidaatiota ja glukuronidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän antikonvulsiiivisten lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai terapeuttisten vaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Infektiolääkkeet	↑ Ketokonatsoli (3,4-kertainen, 55 %)	Ritonaviiri estää ketokonatsolin CYP3A-välitteistä metaboliaa. Koska

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
		ruoansulatuskanavan ja maksan haittavaikutuksien ilmaantuvuus on suurentunut, ketokonatsolin annoksen pienentämistä on harkittava, kun sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Masennuslääkkeet	↑Amitriptyliini, Fluoksetiini, Imipramiini, Nortriptyliini, Paroksetiini, Sertraliini	Retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan imipramiinin, amitriptyliinin, nortriptyliinin, fluoksetiinin, paroksetiinin tai sertraliinin pitoisuuksia. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa.
Kihtilääkkeet	↑Kolkisiini	Kolkisiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan kun kolkisiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkeaineiden yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4:n ja P-gp:n estyminen). Kolkisiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HCV-viruslääkkeet	↑Glekapreviiri/pibrentasviiri	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B:n estymisestä. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella johtuen ALAT-arvojen suurenemisen suurentuneesta riskistä glekapreviiri-altistuksen kasvaessa.
	↑Sofosbuviri/velpatasviiri/voksilapreviiri	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta OATP1B:n estymisestä. Sofosbuviriin/velpatasviiriin/voksilapreviiriin ja Paxlovid-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella. Katso lisätietoja sofosbuviriin/velpatasviiriin/voksilapreviiriin valmisteyhteenvedosta.
Antihistamiinit	↑Feksofenadiini	Ritonaviiri voi muuttaa P-gp-välitteistä feksofenadiinin ulospumppausta, kun sitä käytetään farmakokinetiikan tehostajana, mikä johtaa feksofenadiinin pitoisuuksien suurenemiseen.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
	↑Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan loratadiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Terfenadiini	Terfenadiinin lisääntynyt pitoisuus plasmassa. Koska tämän aineen aiheuttama vakavien rytmihäiriöiden riski suurenee, samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-lääkkeet	↑Biktegraviiri/ ↔Emtrisitabiini/ ↑Tenofoviiri	Ritonaviiri voi suurentaa huomattavasti biktegraviirin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A:ta. Ritonaviirin odotetaan lisäävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä estämällä P-gp:tä ja suurentamalla siten tenofoviirin systeemistä pitoisuutta.
	↑Efavirensi (21 %)	Haittavaikutuksia (esim. heitehuimaus, pahoinvointi, parestesia) ja poikkeavia laboratorioarvoja (maksaintensiteetit koholla) on havaittu useammin, kun efavirensiä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Maraviroki (161 %, 28 %)	Ritonaviiri suurentaa maravirokin määriä seerumissa, mikä johtuu CYP3A:n estymisestä. Maraviroki voidaan antaa ritonaviirin kanssa maravirokialtistumisen suurentamiseksi. Katso lisätietoja maravirokin valmisteyhteenvedosta.
	↓Raltegraviiri (16 %, 1 %)	Ritonaviirin käyttö yhdessä raltegraviirin kanssa johtaa raltegraviirin tasojen vähäiseen pienemiseen.
	↓Tsidovudiini (25 %, ei määritetty)	Ritonaviiri voi indusoida tsidovudiinin glukuronidaation, mikä johtaa tsidovudiinin määrien vähäiseen pienemiseen. Annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen.
Infektiolääkkeet	↓Atovakvoni	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota ja näin ollen sen odotetaan pienentävän atovakvonin pitoisuuksia plasmassa. Seerumissa olevien määrien tai terapeuttisten vaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun atovakvonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Bedakiliini	Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Koska on olemassa bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riski, samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyöty on suurempi kuin riski, bedakiliinin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa on tehtävä varoen. Useammin tehtyä sydänsähkökäyrän seuraamista ja transaminaasien seuraamista suositellaan (ks. bedakiliinin valmisteyhteenveto).
	↑Klaritromysiini (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromysiinin metaboliitti (100 %, 99 %)	Koska klaritromysiinillä on suuri terapeuttinen ikkuna, annoksen pienentämisen ei pitäisi olla tarpeen potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Yli 1 g:n päiväannoksia klaritromysiiniä ei pidä antaa farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Jos potilailla on munuaisten vajaatoimintaa, on harkittava klaritromysiiniannoksen pienentämistä: potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta on pienennettävä 50 % (ks. kohta 4.2 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaiden osalta).
	Delamanidi	Mitään yhteisvaikutustutkimusta ei ole saatavilla pelkästään ritonaviirille. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa delamanidia annettiin 100 mg kahdesti päivässä ja lopinaviiria 400 mg ja ritonaviiria 100 mg kahdesti päivässä 14 päivän ajan, delamanidin metaboliitin, DM-6705:n altistus oli lisääntynyt 30 %. Koska on olemassa DM-6705:een liittyvä QTc-ajan pidentymisen riski, jos delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa katsotaan välttämättömäksi, suositellaan hyvin usein tehtävää EKG-seurantaa koko Paxlovid-hoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 ja delamanidin valmisteyhteenveto).

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Erytromysiini, ↑Itrakonatsoli*</p>	<p>Itrakonatsoli suurentaa nirmatrelviirin AUC-arvoa 39 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 19 %. Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan itrakonatsolin ja erytromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, kun erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p>
	<p>↑Fusidiinihappo (systeminen antoreitti)</p>	<p>Koska fusidiinihappoaltistus (systeminen antoreitti) ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, fusidiinihappoa ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.</p>
	<p>↑Rifabutiini (4-kertainen, 2,5-kertainen), ↑25-O-desasetyylirifabutiinimetaboliitti (38-kertainen, 16-kertainen)</p>	<p>Johtuen rifabutiinin AUC:n suuresta suurenemisesta, rifabutiinin annoksen pienentäminen arvoon 150 mg 3 kertaa viikossa voi olla aiheellista, kun sitä käytetään yhdessä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa.</p>
	<p>Rifampisiini, Rifapentiini</p>	<p>Rifampisiini ja rifapentiini ovat voimakkaita CYP3A4:n indusioijia ja tämä voi johtaa alentuneeseen nirmatrelviiri- ja ritonaviiri-altistukseen, virologisen vasteen menetykseen ja mahdolliseen resistenssiin. Rifampisiinin tai rifapentiinin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteeseen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
	<p>Sulfametoksatsoli/trimetopriimi</p>	<p>Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttamisen samanaikaisesti käytetyn ritonaviirihoiton kanssa ei pitäisi olla tarpeen.</p>
	<p>↓Vorikonatsoli (39 %, 24 %)</p>	<p>Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa on vältettävä, paitsi jos potilaan hyöty/riski-arviointi oikeuttaa vorikonatsolin käytön.</p>
<p>Psykoosilääkkeet</p>	<p>↑Klotsapiini</p>	<p>Koska klotsapiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, klotsapiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla</p>



**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	↑Haloperidoli, ↑Risperidoni, ↑Tioridatsiini	Ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan haloperidolin, risperidonin ja tioridatsiinin pitoisuuksia. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti retroviruslääkkeenä käytettyjen ritonaviiriannosten kanssa.
	↑Lurasidoni	Lurasidonin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Lurasidonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Pimotsidi	Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti pimotsidin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑Ketiapiini	Ketiapiinin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä. Paxlovid-valmisteen ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se saattaa lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).
Eturauhasen liikakasvun hoitoon tarkoitetut lääkkeet	↑Silodosiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista posturaalisen hypotension mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
β <sub>2</sub> -agonistit (pitkävaikutteinen)	↑Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen salmeterolin pitoisuuksien plasmassa odotetaan suurenevan selvästi, mistä aiheutuu salmeteroliin liittyvien sydämen ja verisuoniston haittavaikutusten, mukaan lukien QT-ajan pidentymisen, sydämentykytyksen ja sinustakykardian, lisääntynyt riski. Näin ollen välttä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Kalsiumkanavan salpaajat	↑Amlodipiini, ↑Diltiatseemi, ↑Felodipiini, ↑Nikardipiini, ↑Nifedipiini ↑Verapamiili	Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan kalsiumkanavan antagonistien pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia, diltiatseemia, felodipiinia, nikardipiinia, nifedipiinia tai verapamiilia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
	↑Lerkanidipiini	Lerkanidipiinin samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteeseen kanssa on vältettävä.
Sydän- ja verisuonitautien hoitoon tarkoitettut lääkkeet	↑Aliskireeni	Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteeseen kanssa.
	↑Silostatsoli	Silostatsoliannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja silostatsolin valmisteyhteenvedosta.
	Klopidogreeli	Samanaikainen käyttö klopidogreelin kanssa voi pienentää klopidogreelin aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia. Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteeseen kanssa.
	↑Eplerenoni	Eplerenonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista hyperkalemian mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Ivabradiini	Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista bradykardian tai johtumishäiriöiden mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Tikagrelori	Koska tikagrelorialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, tikagreloria ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
CFTR ( <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ) -proteiinin tehostajat	↑Eleksakaftori/ tetsakaftori/ivakaftori, ↑Ivakaftori ↑Tetsakaftori/ivakaftori	Pienennä annosta samanaikaisessa käytössä Paxlovid-valmisteeseen kanssa. Katso lisätietoja kyseisen valmisteeseen valmisteyhteenvedosta.
	Lumakaftori/ivakaftori	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista virologisen vasteen mahdollisen häviämisen ja mahdollisen resistenssin vuoksi (ks. kohta 4.3).
Dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjät	↑Saksagliptiini	Saksagliptiiniannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja saksagliptiinin valmisteyhteenvedosta.
Endoteliinin antagonistit	↑Bosentaani	Bosentaanin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö voi suurentaa bosentaanin vakaan tilan maksimipitoisuuksia (C <sub>max</sub> ) ja AUC-arvoa.
	↑Riosiguaatti	Pitoisuudet seerumissa voivat suurentua johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n ja P-gp:n estymisestä. Riosiguaatin samanaikaista antoa - Paxlovid-valmisteeseen kanssa ei suositella (katso riosiguaatin valmisteyhteenvedosta).

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
Ergotjohdannaiset (torajyväjohdannaiset)	↑Dihydroergotamiini, ↑Ergonoviini, ↑Ergotamiini, ↑Metyyliergometriini	Ritonaviirin samanaikaisesta annosta seuraa todennäköisesti ergotjohdannaisten suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Ruoansulatuskanavan motiliteettia muuntavat aineet	↑Sisapridi	Sisapridin lisääntyneet pitoisuudet plasmassa. Näin ollen tämän aineen aiheuttamien vakavien rytmihäiriöiden riski on suurentunut ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältävät rohdosvalmisteet johtuen alentuneiden plasmassa olevien pitoisuuksien riskistä ja nirmatrelviirin ja ritonaviirin heikentyneiden kliinisten vaikutusten riskistä, ja näin ollen samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät	↑Atorvastatiini, Fluvastatiini Lovastatiini, Pravastatiini, Rosuvastatiini, Simvastatiini	HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, jotka ovat erittäin riippuvaisia CYP3A-metaboliasta, kuten lovastatiini ja simvastatiini, odotetaan olevan merkittävästi suurentuneet pitoisuudet plasmassa, kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota käytetään retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana. Koska lovastatiinin ja simvastatiinin suurentuneet pitoisuudet voivat altistaa potilaita myopatioille, kuten rabdomyolyysi, näiden lääkevalmisteiden yhdistelmä ritonaviirin kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Atorvastatiini on vähemmän riippuvainen CYP3A:sta metabolian suhteen. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei riipukaan CYP3A:sta, rosuvastatiinialtistuksen kohoamista on raportoitu kun ritonaviiria käytetään samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä, mutta saattaa johtua kuljetusproteiinin estymisestä. Kun niitä käytetään ritonaviirin kanssa, jota annetaan farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä, on annettava pienimmät mahdolliset annokset atorvastatiinia tai rosuvastatiinia. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole CYP3A:sta riippuvainen ja yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa ei odoteta. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet	↓Etinyyliestradioli (40 %, 32 %)	Johtuen etinyyliestradiolin pitoisuuksien pienenemisestä, on harkittava estomenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä kun käytetään samanaikaisesti ritonaviiria, jota annetaan retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa kohtuverenvuotoprofiilia ja vähentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa.
Immuunisalpaajat	↑Voklosporiini	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista akuutin ja/tai kroonisen nefrotoksisuuden mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Immuunisalpaajat	Kalsineuriinin estäjät: ↑Siklosporiini, ↑Takrolimuusi  mTORin estäjät: ↑Everolimuusi, ↑Sirolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana annettu ritonaviiri estää CYP3A4:ää ja näin ollen sen odotetaan suurentavan siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin ja takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Tätä samanaikaista käyttöä tulisi harkita vain, jos immuunisalpaajan seerumipitoisuuksia seurataan tarkasti ja säännöllisesti immuunisalpaajan annoksen pienentämiseksi viimeisimmän ohjeistuksen mukaisesti, jotta vältetään ylialtistuminen ja tätä seuraava immuunisalpaajan vakavien haittavaikutusten lisääntyminen. On tärkeää, että tiivistä ja säännöllistä seuranta ei suoriteta ainoastaan Paxlovidin samanaikaisen käytön aikana, vaan sitä jatketaan myös Paxlovid-hoidon jälkeen. Kuten yleisesti suositellaan lääkkeiden yhteisvaikutusten hallitsemiseksi, moniammatillisen ryhmän kuulemista tarvitaan käsittelemään tämän samanaikaisen annon monimutkaisuutta (katso kohta 4.4).
Januskinaasin (JAK) estäjät	↑Tofasitinibi	Tofasitinibiannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja tofasitinibin valmisteyhteenvedosta.
	↑Upadasitinibi	Annossuositukset upadasitinibin samanaikaisessa käytössä Paxlovid-valmisteen kanssa riippuvat upadasitinibin käyttöaiheesta. Katso lisätietoja upadasitinibin valmisteyhteenvedosta.
Lipidejä muuntavat aineet	↑Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistusta noin 27-kertaisesti. Lomitapidin pitoisuuksien odotetaan suurenevan johtuen ritonaviirin aikaansaamasta CYP3A:n estymisestä.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
		Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö lomitapidin kanssa on vasta-aiheista (ks. lomitapidin lääkemääräystiedot) (ks. kohta 4.3).
Migreenilääkkeet	↑Eletriptaani	Eletriptaanin samanaikainen käyttö vähintään 72 tunnin kuluessa Paxlovid-valmisteen ottamisesta on vasta-aiheista mahdollisten vakavien haittavaikutusten, mukaan lukien sydämen ja verisuoniston sekä aivoverisuoniston tapahtumien, vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑Rimegepantti	Vältä samanaikaista käyttöä Paxlovid-valmisteen kanssa.
Mineralokortikoidireseptorin antagonistit	↑Finerenoni	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten vakavien haittavaikutusten, mukaan lukien hyperkalemian, hypotension ja hyponatremian, vuoksi (ks. kohta 4.3).
Muskariinireseptorin antagonistit	↑Darifenasiini	Koska darifenasiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, darifenasiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
	↑Solifenasiini	Koska solifenasiinialtistus ja siihen liittyvät haittavaikutukset voivat lisääntyä huomattavasti, solifenasiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei käyttöä voida ohjata turvallisesti moniammatillisen konsultaation avulla.
Neuropsykiatriset lääkeaineet	↑Aripipratsoli, ↑Breksipipratsoli, ↑Kariipratsiini	Aripipratsoli-, breksipipratsoli- ja kariipratsiiniannoksen muuttamista suositellaan. Katso lisätietoja kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.
Opioidiantagonistit	↑Naloksegoli	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista mahdollisten opioidien vieroitusoireiden vuoksi (ks. kohta 4.3).
Fosfodiesteriaasin (PDE5) estäjät	↑Avanafiili (13-kertainen, 2,4-kertainen) ↑Sildenafilafiili (11-kertainen, 4-kertainen) ↑Tadalafiili (124 %, ↔) ↑Vardenafiili (49-kertainen, 13-kertainen)	Avanafiilin, sildenafilafiilin, tadalafiilin ja vardenafiilin samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

<b>Lääkevalmisteluokka</b>	<b>Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C<sub>max</sub>-muutos)</b>	<b>Kliiniset kommentit</b>
Sedatiivit/unilääkkeet	↑Alpratsolaami (2,5-kertainen, ↔)	Alpratsolaamin metabolia estyy ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen. On syytä olla varovainen ensimmäisten päivien aikana, kun alpratsolaamia käytetään samanaikaisesti retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin kanssa, ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktio alkaa.
	↑Buspironi	Retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan buspironin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Kloratsepaatti, ↑Diatsepaami, ↑Estatsolaami, ↑Fluratsepaami,	Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti kloratsepaatin, diatsepaamin, estatsolaamin ja fluratsepaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
	<p>↑Suun kautta käytettävä midatsolaami (1 330 %, 268 %)* ja parenteraalisesti käytettävä midatsolaami</p>	<p>Midatsolaami metaboloituu laajalti CYP3A4:n vaikutuksesta. Samanaikainen käyttö Paxlovid-valmisteen kanssa voi aiheuttaa midatsolaamipitoisuuden suuren nousun. Midatsolaamipitoisuuden plasmassa odotetaan olevan merkittävästi suurempi, kun midatsolaami annetaan suun kautta. Näin ollen Paxlovid-valmisteen samanaikainen käyttö suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), kun taas on oltava varovainen kun Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. Tiedot parenteraalisesti annettavan midatsolaamin ja muiden proteaasineestäjien samanaikaisesta käytöstä viittaavat siihen, että midatsolaamin määrät plasmassa voivat mahdollisesti nousta 3–4-kertaisesti. Jos Paxlovid-valmistetta käytetään samanaikaisesti annetun midatsolaamin kanssa, se on tehtävä teho-osastolla tai vastaavassa ympäristössä, joka varmistaa tarkan kliinisen seurannan ja asianmukaisen hoidon hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation tapauksessa. Midatsolaamiannoksen muuttamista on harkittava, erityisesti jos annetaan useampi kuin yksi midatsolaamiannos.</p>
	<p>↑Triatsolaami (&gt; 20-kertainen, 87 %)</p>	<p>Ritonaviirin samanaikaisesta käytöstä seuraa todennäköisesti triatsolaamin suurentuneet pitoisuudet plasmassa ja se on näin ollen vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Unilääkkeet</p>	<p>↑Tsolpideemi (28 %, 22 %)</p>	<p>Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, kun liiallisia sedatiivisiä vaikutuksia seurataan huolellisesti.</p>
<p>Tupakoinnin lopettaminen</p>	<p>↓Bupropioni (22 %, 21 %)</p>	<p>Bupropioni metaboloituu pääosin CYP2B6:n vaikutuksesta. Bupropionin samanaikaisen käytön toistuvien ritonaviiriannosten kanssa odotetaan alentavan bupropionimääriä. Näiden vaikutusten odotetaan edustavan bupropionimetabolian induktiota. Koska ritonaviirin on kuitenkin osoitettu estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i>, bupropionin suositeltua annosta ei pidä ylittää. Toisin kuin ritonaviirin pitkäaikaisen käytön tapauksessa, mitään merkittävää yhteisvaikutusta ei ilmennyt bupropionin</p>

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
		kanssa pienten ritonaviiriannosten lyhytaikaisen käytön jälkeen -(200 mg kahdesti päivässä 2 päivän ajan), mikä viittaa siihen, että bupropionipitoisuuksien pieneneminen voi alkaa useita päiviä samanaikaisesti käytetyn ritonaviirin käytön aloittamisen jälkeen.
Steroidit	Budesonidi, Inhaloitu, injektoitu tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, Triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren suppressiota (plasman kortisolimäärien havaittiin alentuneen 86 %) on raportoitu ritonaviiria ja inhaloitua tai intranasaalista flutikasonipropionaattia saaneilla potilailla; samanlaisia vaikutuksia voisi myös ilmetä muilla CYP3A:n metaboloimilla kortikosteroideilla, esim budesonidi ja triamkinoloni. Näin ollen retroviruslääkkeenä tai farmakokinetiikan tehostajana annetun ritonaviirin samanaikaista käyttöä näiden glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski. On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja paikallisten ja systeemisten vaikutusten tarkkaa seuraamista, tai vaihtamista glukokortikoidiin joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi mikäli glukokortikoidien käyttö lopetetaan, annoksen pienentämistä asteittain voidaan tarvita pitemmän ajanjakson kuluessa.
	↑Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai retroviruslääkkeenä annettu ritonaviiri estää CYP3A:ta ja näin ollen sen odotetaan suurentavan deksametasonin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun deksametasonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
	↑Prednisoloni (28 %, 9 %)	Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten tarkkaa seuranta suositellaan, kun prednisolonia annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Metaboliitin, prednisolonin, AUC suureni 37 % 4 päivän ritonaviirikuurin jälkeen ja 28 % 14 päivän ritonaviirikuurin jälkeen.
Kilpirauhashormoni-korvaushoito	Levotyroksiini	Markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa on raportoitu mahdollinen yhteisvaikutus



**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmisteluokka	Luokkaan kuuluvat lääkevalmisteet (AUC-muutos, C <sub>max</sub> -muutos)	Kliiniset kommentit
		ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. Kilpirauhasta stimuloivaa hormonia (TSH) on seurattava levotyroksiinilla hoidetuilla potilailla ainakin ensimmäisen kuukauden ajan ritonaviirihoidon aloittamisen ja/tai lopettamisen jälkeen.
Vasopressiini-antagonistit	↑Tolvaptaani	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista dehydraation, hypovolemian ja hyperkalemian mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, AUC = käyrän alle jäävä alue.

\* Tulokset Paxlovid-valmisteella tehdyistä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksista.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa, mitä tulee lääkkeeseen liittyvien, kehitykseen kohdistuvien haitallisten tulosten riskiin. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää välttää raskaaksi tuloa Paxlovid-hoidon aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ritonaviiri voi heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on neuvottava käyttämään vaihtoehtoja tehokasta ehkäisymenetelmää tai lisäestemenetelmää Paxlovid-hoidon aikana ja kunnes yksi kuukautiskierto on kulunut Paxlovid-hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.5).

##### Raskaus

On vain vähän tietoa Paxlovid-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Nirmatrelviiria koskevat tiedot eläimistä ovat osoittaneet kehitystoksisuutta kaneilla (sikiöiden pienempi paino), mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3).

Data suuresta joukosta naisia, jotka altistuivat ritonaviirille raskauden aikana, ei viittaa siihen, että synnynnäiset viat olisivat lisääntyneet verrattuna niiden määrään väestöpohjaisissa synnynnäisten vikojen seurantajärjestelmissä.

Eläimistä saadut ritonaviiria koskevat tiedot ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä ellei kliininen tila edellytä Paxlovid-hoitoa.

##### Imetys

Ei ole olemassa tietoa Paxlovid-valmisteen käytöstä imetyksen aikana.

Ei tiedetä, onko nirmatrelviiri läsnä ihmisen rintamaidossa tai eläinten maidossa, joten vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen tai vaikutuksia maidon tuotantoon ei myöskään tunneta. Suppeissa julkaistuissa tiedoissa on raportoitu, että rintamaidossa on havaittu ritonaviiria. Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen tai maidontuotantoon ei ole tietoa.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Paxlovid-hoidon ajaksi ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa ihmistä koskevia tietoja Paxlovid-valmisteen (nirmatrelviiri ja ritonaviiri) tai yksin ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Sekä nirmatrelviiri että ritonaviiri, erikseen testattuna, ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Paxlovid-valmisteella ei odoteta olevan vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin Paxlovid-hoidon (nirmatrelviiri/ritonaviiri 300 mg/100 mg) aikana, olivat makuhäiriö (4,6 %), ripuli (3,0 %), päänsärky (1,2 %) ja oksentelu (1,2 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Valmisteiden turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa raportoituihin haittavaikutuksiin.

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä taulukossa 2 elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2. Paxlovid-valmisteiden haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyyden luokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Yleinen	Makuhäiriö, päänsärky
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Ihottuma*
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, kutina*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Myalgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Huonovointisuus

\* Nämä haittavaikutukset ovat myös yliherkkyysreaktion ilmenemismuotoja.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Paxlovid-yliannoksen hoidon on käsitettävä yleiset tukitoimenpiteet, mukaan lukien elintoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Paxlovid-yliannokseen ei ole spesifistä vasta-ainetta.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, proteaasintäjäät, ATC-koodi: J05AE30

##### Vaikutusmekanismi

Nirmatrelviiri on SARS-CoV-2:n pääproteaasi (M<sup>pro</sup>), johon viitataan myös nimellä 3C:n kaltainen proteaasi (3CL<sup>pro</sup>) tai nsp5-proteaasi, peptidomimeettinen estäjä. SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>:n estyminen tekee proteiinin kyvyttömäksi prosessoimaan polyproteiinin esiasteita, mikä estää viruksen replikaation.

Ritonaviiri estää nirmatrelviirin CYP3A-välitteisen metabolian ja siten suurentaa nirmatrelviirin pitoisuutta plasmassa.

##### Antiviraalinen aktiivisuus

Nirmatrelviirilla todettiin antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-2-infektiota vastaan erilaistuneissa normaaleissa ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa (dNHBE); dNHBE on ihmisen keuhkojen primaari hengitysepiteelisolinja (EC<sub>50</sub>-arvo 61,8 nM ja EC<sub>90</sub>-arvo 181 nM) 3 päivän lääkeaineelle altistumisen jälkeen.

Nirmatrelviirin antiviraalista aktiivisuutta omikronalavariantteja 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 ja XBB.1.5 vastaan arvioitiin Vero E6-TMPRSS2 -soluissa P-gp:n estäjän läsnäollessa. Nirmatrelviirin EC<sub>50</sub>-arvon mediaani omikronalavariantteja vastaan oli 83 nM (vaihteluväli: 39–146 nM), mikä kuvastaa EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutosta  $\leq 1,5$  USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna.

Nirmatrelviirin antiviraalista aktiivisuutta SARS-CoV-2-viruksen alfa-, beeta-, gamma-, delta-, lambda-, myy- ja omikron BA.1 -variantteja vastaan arvioitiin lisäksi Vero E6 P-gp -poistogeenisissä soluissa. Nirmatrelviirin EC<sub>50</sub>-arvon mediaani oli 25 nM (vaihteluväli: 16–141 nM). Beetavariantti oli testatuista varianteista vähiten herkkä, ja sen EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutos USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna oli 3,7. Muiden varianttien EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuutokset USA-WA1/2020-isolaattiin verrattuna olivat  $\leq 1,1$ .

##### *Virusresistenssi soluviljelmissä ja biokemiallisissa määrittelyissä*

Nirmatrelviiriresistenssiin mahdollisesti liittyviä SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>:n aminohappoketjuja on tunnistettu erilaisilla menetelmillä, mukaan lukien SARS-CoV-2-resistenssin selektio, rekombinanttien SARS-CoV-2-virusten M<sup>pro</sup>-substituutioiden testaus ja rekombinantin SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>:n sisältävien aminohapposubstituutioiden biokemialliset määrittelyt. Taulukossa 3 esitetään M<sup>pro</sup>-substituutiot ja M<sup>pro</sup>-substituutioiden yhdistelmät, joita on havaittu soluviljelmässä nirmatrelviiriselektoituneessa SARS-CoV-2:ssa. Yksittäiset M<sup>pro</sup>-substituutiot luetellaan riippumatta siitä, esiintyivätkö ne yksinään vai yhdistelmänä muiden M<sup>pro</sup>-substituutioiden kanssa. Huomioi, että M<sup>pro</sup>:n S301P- ja T304I-substituutiot limittyvät M<sup>pro</sup>:n karboksyyli-päässä sijaitsevan nsp5:n/nsp6:n pilkkoutumiskohdan P6- ja P3-positioiden kanssa. Substituutioihin muissa M<sup>pro</sup>:n

pilkkoutumiskohdissa ei ole soluviljelmissä liittynyt nirmatrelviiriresistenssiä. Näiden substituutioiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

**Taulukko 3: Nirmatrelviirin soluviljelmässä selektoimat SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>:n aminohapposubstituutiot (EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaisuusmuutos > 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)
--

Valtaosa tunnistetuista yksittäisistä M<sup>pro</sup>:n aminohapposubstituutioista ja jotkin sen kaksoissubstituutioista, jotka vähensivät SARS-CoV-2:n herkkyyttä nirmatrelviirille johtivat < 5-kertaiseen muutokseen EC<sub>50</sub>-arvossa villityypin SARS-CoV-2:een verrattuna. M<sup>pro</sup>:n aminohappokolmoissubstituutiot ja jotkut kaksoissubstituutiot johtivat yleisesti > 5-kertaiseen muutokseen EC<sub>50</sub>-arvossa villityyppiin verrattuna. Näiden substituutioiden kliinistä merkitystä on tarpeen selvittää tarkemmin.

Viruskuorman suureneminen uudelleen (rebound)

EPIC-HR-tutkimuksessa joillakin Paxlovid-hoitoa ja lumelääkettä saaneilla koehenkilöillä havaittiin päivänä 10 ja/tai päivänä 14 hoidon päättymisen jälkeen viruksen RNA:n määrän nousua uudelleen (rebound) nenänyytteissä COVID-19-oireista riippumatta. Viruskuorman suurenemista uudelleen ilmeni EPIC-HR-tutkimuksessa sekä Paxlovid-hoitoa saaneilla osallistujilla että hoitamattomilla (lumelääke) osallistujilla, mutta ilmaantuvuus oli numeerisesti suurempi Paxlovid-ryhmässä (6,3 % vs. 4,2 %). Viruskuorman suurenemiseen uudelleen ja COVID-19-oireiden uusiutumiseen ei liittynyt etenemistä vaikeaa-asteiseksi taudiksi, sairaalahoito ja kuolema mukaan lukien, eikä resistenssin kehittymistä.

Kliininen teho

Paxlovid-valmisteen teho perustuu EPIC-HR-tutkimuksen välianalyysiin ja sitä tukevaan lopulliseen analyysiin; EPIC-HR oli faasin 2/3, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus oireisilla aikuisilla osallistujilla, jotka eivät olleet sairaalahoitossa ja joilla oli laboratorioissa varmistettu SARS-CoV-2-infektion diagnoosi. Tutkimukseen mukaan soveltuneet osallistujat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli vähintään yksi seuraavista vaikean taudin kehittymisen riskitekijöistä: diabetes, ylipaino (painoindeksi [BMI] > 25 kg/m<sup>2</sup>), krooninen keuhkosairaus (astma mukaan lukien), krooninen munuaissairaus, tupakointi, immunosuppressiivinen sairaus tai immunosuppressiivinen hoito, sydän- ja verisuonisairaus, hypertensio, sirppisolautauti, hermoston kehityshäiriö, aktiivinen syöpä, riippuvaisuus lääkinnällisten laitteiden käytöstä tai vähintään 60 vuoden ikä samanaikaisista sairauksista riippumatta. Tutkimukseen otettiin mukaan osallistujia, joiden COVID-19-oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää. Tutkimukseen ei otettu mukaan henkilöitä, joilla oli anamneesissa aiempi COVID-19-infektio tai jotka olivat saaneet rokotuksen.

Osallistujat satunnaistettiin suhteessa (1:1) Paxlovid-hoitoon (300 mg nirmatrelviiria + 100 mg ritonaviiria) tai lumelääkehoitoon suun kautta 12 tunnin välein 5 päivän ajan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden osallistujien osuus, jotka joutuivat sairaalahoitoon johtuen COVID-19:stä tai kuolivat mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä. Analyysi suoritettiin modifioidussa hoitoaikkeen mukaisessa (mITT) analyysitietueessa (kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 3 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeutista COVID-19 monoklonaalista vasta-aine [mAb] -hoitoa), mITT1-analyysitietueessa (kaikki hoitoa saaneet osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää ja jotka lähtötilanteessa eivät saaneet ja joiden ei odotettu saavan terapeutista COVID-19 mAb-hoitoa), ja mITT2-analyysitietueessa (kaikki hoidetut osallistujat, joiden oireiden alkamisesta oli ≤ 5 päivää).

Yhteensä 2 113 osallistujaa satunnaistettiin joko Paxlovid- tai lumelääkehoitoon. Lähtötilanteessa keskimääräinen ikä oli 45 vuotta; 12 % osallistujista oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia (3 % 75-vuotiaita ja sitä vanhempia); 51 % oli miehiä; 71 % oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, ja 15 % oli aasialaisia; 41 % oli hispaano- tai latinalaisamerikkalaisia; 67 %:lla osallistujista oireet olivat alkaneet  $\leq 3$  päivää ennen tutkimushoidon aloittamista; 80 %:lla painoindeksi oli  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (36 %:lla painoindeksi oli  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); 11 %:lla oli diabetes mellitus; alle 1 %:lla tutkittavista oli immuunikato, 49 %:lla osallistujista lähtötilanteen serologinen tulos oli negatiivinen ja 49 %:lla serologinen tulos oli positiivinen. Lähtötilanteen keskimääräinen (keskihajonta) viruskuorma oli 4,71 log<sub>10</sub> kopiota/ml (2,89); 27 %:lla osallistujista lähtötilanteen viruskuorma oli  $> 10^7$  (kopiota/ml); 6,0 % osallistujista oli satunnaistamisajankohtana joko saanut tai heidän oletettiin saavan terapeutista COVID-19-vasta-ainehoittoa, joten heidät suljettiin pois mITT- ja mITT1-analyysistä. Ensisijainen SARS-CoV-2-variantti molemmissa hoitohaaroissa oli Delta (99 %), enimmäkseen kladi 21J.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat tasapainossa Paxlovid- ja lumelääkeryhmien kesken.

Primaarisen tehon määrittäminen perustui suunniteltuun välianalyysiin, jossa oli 754 osallistujaa mITT-populaatiossa. Arvioitu riskin vähenemä oli -6,5 % ja 95 % CI (-9,3 %, -3,7 %). Kun moninkertaisuus otettiin huomioon 95 %:n CI oli -10,92 %, -2,09 %. 2-suuntainen p-arvo oli <0,0001 kun 2-suuntainen merkitsevyytaso oli 0,002.

Taulukossa 4 annetaan ensisijaisen päätetapahtuman tulokset mITT1-analyysipopulaatiolle kun tutkimus oli suoritettu loppuun.

**Taulukko 4. Tehotulokset ei sairaalahoitossa olevista aikuisista, joilla oli COVID-19 ja jotka saivat annoksen 5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta ja jotka eivät saaneet COVID-19 mAb-hoitoa lähtötilanteessa (mITT1-analyysitietue<sup>b</sup>)**

	<b>Paxlovid (N = 977)</b>	<b>Lumelääke (N = 989)</b>
COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä päivään 28 mennessä		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Vähennemä lumelääkkeeseen <sup>a</sup> nähden (95 %:n CI), %	-5,64 (-7,31 – -3,97)	
p-arvo	< 0,0001	
Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus päivään 28 mennessä, %	0	12 (1,2 %)

Lyhenteet: CI = luottamusväli (confidence interval); COVID-19 = koronavirustauti 2019; mAb = monoklonaalinen vasta-aine; mITT1 = modifioitu hoitoaikkeen 1 mukainen (kaikki osallistujat, jotka määrättiin satunnaisesti tutkimuksen interventioon, jotka saivat ainakin 1 annoksen tutkimuslääkettä, jotka kävivät lähtötilanteen jälkeen vähintään yhdellä käynnillä päivään 28 mennessä, jotka lähtötilanteessa eivät saaneet eikä heidän odotettu saavan terapeutista COVID-19 mAb-hoitoa ja joita hoidettiin  $\leq 5$  päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisen jälkeen).

- Sairaalahoitoon joutuneiden tai kuolleiden potilaiden arvioitu kumulatiivinen osuus päivään 28 mennessä laskettiin jokaiselle hoitoryhmälle käyttämällä Kaplan-Meier-menetelmää, jossa osallistujat ilman sairaalahoitoa tai kuolemastatusta päivään 28 mennessä sensuroitiin tutkimuksen keskeytykseen mennessä.
- Tietojen analyysisarja päivitettiin sen jälkeen, kun 133 osallistujan tiedot oli poistettu jälkikäteen GCP-laatuongelmien vuoksi.

Arvioitu riskin pieneneminen oli -6,1 % (95 %:n CI; -8,2 %, -4,1 %) osallistujilla, jotka saivat annoksen kolmen päivän kuluessa oireiden alkamisesta, ja -4,6 % (95 %:n CI; -7,4 %, -1,8 %) mITT1-osaryhmässä osallistujilla, jotka saivat annoksen yli kolme päivää oireiden alkamisesta.

Yhdenmukaisia tuloksia havaittiin lopullisissa mITT- ja mITT2-analyysitietueissa. Kaikkiaan 1 318 osallistujaa sisältyi mITT-analyysitietueeseen. Tapahtumamäärät olivat 5/671 (0,75 %) Paxlovid-ryhmässä ja 44/647 (6,80 %) lumelääkeryhmässä.

**Taulukko 5: COVID-19-taudin eteneminen (sairaalahoidossa tai kuolleet) päivään 28 mennessä oireilevilla aikuisilla, joilla oli suurentunut riski taudin etenemisestä vaikeaa-asteiseksi; mITT1-analyysitietue**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Lumelääke</b>
Potilaiden lukumäärä (%)	N = 977	N = 989
Negatiivinen serologia	n = 475	n = 497
Potilaat sairaalahoidossa tai kuolleet <sup>a</sup> (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	1,72 (0,86, 3,40)	11,50 (8,97, 14,68)
Arvioitu vähenemä lumelääkkeeseen nähden (95 % CI)	-9,79 (-12,86, -6,72)	
Serologiassa positiivinen	n = 490	n = 479
Potilaat sairaalahoidossa tai kuolleet <sup>a</sup> (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Arvioitu osuus 28 päivään mennessä [95 % CI], %	0,20 (0,03, 1,44)	1,68 (0,84, 3,33)
Arvioitu vähenemä lumelääkkeeseen nähden (95 % CI)	-1,5 (-2,70, -0,25)	

Lyhenteet: CI=luottamusväli; COVID-19 = koronavirus-tauti 2019; mITT1=modifioitu hoitoaikaan 1 mukainen (kaikki osallistujat, jotka määrättiin satunnaisesti tutkimuksen interventioon, jotka saivat ainakin 1 annoksen tutkimuslääkettä, jotka lähtötilanteessa eivät saaneet eikä heidän odotettu saavan terapeuttista COVID-19 monoklonaalista vasta-ainehoidoa ja joita hoidettiin ≤ 5 päivän kuluessa COVID-19-oireiden alkamisen jälkeen).

Seropositiivisuus määritettiin, jos tulokset olivat positiivisia serologisessa immunomäärityksessä vasta-aineille, jotka olivat spesifisiä joko S- tai N-virusproteiineille.

Esitetään ero 2 hoitoryhmän suhteellisten osuuksien välillä ja sen 95 %:n luottamusväli perustuen tietojen normaaliaprosimaatioon.

a. COVID-19:ään liittyvä sairaalahoito tai kuolema mistä tahansa syystä

Tehotulokset mITT1:lle olivat yhdenmukaisia osallistujien alaryhmissä, mukaan lukien ikä (≥ 65 vuotta), painoindeksi (painoindeksi > 25 ja painoindeksi > 30) ja diabetes.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Paxlovid-valmisteen käytöstä COVID-19-hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä osallistujilla sekä osallistujilla, joilla oli lievä tai keskivaikea COVID-19.

Ritonaviiria annetaan yhdessä nirmatrelviirin kanssa farmakokinetiikan tehostajana suurentamaan nirmatrelviirin systeemistä pitoisuutta ja pidentämään puoliintumisaikaa.

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin toistuvassa annossa annoksina 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg ja 500 mg/100 mg kaksi kertaa päivässä systeemisen altistuksen suureneminen vakaassa tilassa vaikuttaa olevan vähäisempää kuin suhteessa annokseen. Kymmenen päivän ajan toistetussa annossa saavutettiin vakaa tila päivänä 2, ja kertyminen elimistöön oli noin kaksinkertainen. Systeemiset altistukset olivat kaikilla annoksilla päivänä 5 samansuuruiset kuin päivänä 10.

## Imeytyminen

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg nirmatrelviiria ja 100 mg ritonaviiria jälkeen nirmatrelviirin  $C_{max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 2,21 mikrog/ml ja  $AUC_{inf}$ :n geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli plasmassa 23,01 mikrog\*h/ml. Huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) saavuttamiseen kuluneen ajan ( $T_{max}$ ) mediaani oli 3,00 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

Suun kautta annetun kerta-annoksen 300 mg nirmatrelviiria ja 100 mg ritonaviiria jälkeen ritonaviirin  $C_{max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 0,36 mikrog/ml ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan nollasta äärettömyyteen ( $AUC_{inf}$ ) geometrinen keskiarvo oli 3,60 mikrog\*h/ml. Huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) saavuttamiseen kuluneen ajan ( $T_{max}$ ) mediaani oli 3,98 tuntia. Terminaalisen eliminaation puoliintumisajan aritmeettinen keskiarvo oli 6,1 tuntia.

### *Ruoan vaikutus suun kautta otetun valmisteeseen imeytymiseen*

Valmisteeseen anto runsasrasvaisen aterian yhteydessä suurensi altistusta nirmatrelviirille (keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon noin 61 %:n lisäys ja keskimääräisen  $AUC_{last}$ -arvon 20 %:n lisäys) paastotilaan verrattuna, kun oli annettu 300 mg nirmatrelviiriä ( $2 \times 150$  mg) ja 100 mg ritonaviiria sisältäviä tabletteja.

## Jakautuminen

Nirmatrelviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 69 %.

Ritonaviirista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 98–99 %.

## Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimukset, joissa nirmatrelviiria arvioitiin ilman samanaikaista ritonaviiria, viittaavat siihen, että nirmatrelviiri metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) välityksellä. Nirmatrelviirin anto yhdessä ritonaviirin kanssa kuitenkin estää nirmatrelviirin metaboliaa. Ainoa plasmassa havaittu lääkevalmisteeseen liittyvä yhdiste oli muuttumaton nirmatrelviiri. Ulosteeassa ja virtsassa havaittiin vähäisiä oksidatiivisia metaboliitteja.

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A on ritonaviirin metaboliaan osallistuva pääasiallinen isomuoto, vaikka myös CYP2D6 osallistuu oksidaatiometaboliitin M-2 muodostamiseen.

## Eliminaatio

Ritonaviirin kanssa annetun nirmatrelviirin ensisijainen eliminaatioreitti oli erittyminen muuttumattomana lääkevalmisteena munuaisten kautta. Annetusta 300 mg:n nirmatrelviiriannoksesta noin 49,6 % havaittiin virtsassa ja 35,3 % ulosteessa. Eritteissä nirmatrelviiri oli pääasiallinen lääkkeeseen liittyvä yhdiste, ja hydrolyysireaktioista muodostui pieniä metaboliittimääriä. Plasmassa ainoa lääkkeeseen liittyvä kvantifioitavissa ollut yhdiste oli muuttumaton nirmatrelviiri.

Ihmisillä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta; noin 86 % radioaktiivisesta aineesta havaittiin ulosteessa, ja osan siitä oletettiin olleen imeytymätöntä ritonaviiria.

## Erityispopulasryhmät

### *Ikä ja sukupuoli*

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iän ja sukupuolen perusteella.

### *Etniset ryhmät*

Systeeminen altistus japanilaisilla osallistujilla oli numeerisesti pienempi, mutta ei kliinisesti merkittävästi erilainen kuin länsimaisilla osallistujilla.

### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nirmatrelviirin  $C_{\max}$ -arvo oli 30 % ja AUC-arvo 24 % suurempi, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nirmatrelviirin  $C_{\max}$ -arvo oli 38 % ja AUC-arvo 87 % suurempi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla nirmatrelviirin  $C_{\max}$ -arvo oli 48 % ja AUC-arvo 204 % suurempi kuin terveillä verrokeilla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa.

### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Verrattuna terveisiin verrokkeihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa, nirmatrelviirin farmakokinetiikka osallistujilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei ollut merkitsevästi erilainen. Nirmatrelviirin  $AUC_{inf:n}$  ja  $C_{\max:n}$  (90 % CI) sovitettu geometrinen keskiarvosuhde, jossa verrattiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (testi) normaaliin maksan toimintaan (referenssi), oli 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) ja vastaavasti 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

Nirmatrelviiri/ritonaviiri-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyt yhteisvaikutustutkimukset

Kun nirmatrelviiria testattiin yksinään ihmisen maksan mikrosomeissa, CYP3A4:llä oli merkittävä osuus nirmatrelviirin oksidatiivisessa metaboliassa. Ritonaviiri on CYP3A:n estäjä, joten se suurentaa nirmatrelviirin ja muiden pääasiassa CYP3A:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Ritonaviiria käytetään samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana, mutta voimakkaat estäjät ja indusioijat voivat muuttaa nirmatrelviirin farmakokinetiikkaa.

Nirmatrelviiri ei kliinisesti oleellisina pitoisuuksina estä kumoutuvasti CYP2B6:ta, CYP2D6:ta, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää, CYP2C8:aa tai CYP1A2:ta *in vitro*. *In vitro* -tutkimustulokset osoittivat, että nirmatrelviiri voi olla CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n indusioija. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. *In vitro* -tietojen perusteella on olemassa pieni mahdollisuus, että nirmatrelviiri estää seuraavia: BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 ja OCT2. On olemassa mahdollisuus, että nirmatrelviiri estää seuraavia: MDR1 ja OATP1B1, kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Vaikutusta nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikkaan arvioitiin itrakonatsolin (CYP3A:n estäjä) ja karbamatsepiinin (CYP3A:n indusioija) kanssa. Kun 300 mg:n nirmatrelviiriannoksen ja 100 mg:n ritonaviiriannoksen yhdistelmää annettiin yhdessä useiden suun kautta otettujen karbamatsepiiniannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen tutkittavan yhdistelmän (test) ja viiteyhdistelmän (reference) suhteet (T/R-suhteet) olivat nirmatrelviirin  $AUC_{inf}$ -arvon osalta 44,50 % ja  $C_{\max}$ -arvon osalta 56,82 %. Kun nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmää annettiin yhdessä useiden itrakonatsoliannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat nirmatrelviirin  $AUC_{tau}$ -arvon osalta 138,82 % ja  $C_{\max}$ -arvon osalta 118,57 % verrattaessa nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän antamiseen yksinään.

Nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmän vaikutusta muihin lääkkeisiin arvioitiin midatsolaamin (CYP3A:n substraatti) ja dabigatraanin (P-gp:n substraatti) kanssa. Kun midatsolaamia annettiin yhdessä useiden nirmatrelviiri- ja ritonaviiriannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat midatsolaamin  $AUC_{inf}$ -arvon osalta 1430,02 % ja  $C_{\max}$ -arvon osalta 368,33 % verrattaessa midatsolaamin antamiseen yksinään. Kun dabigatraania annettiin useiden nirmatrelviiri- ja ritonaviiriannosten kanssa, korjattujen geometrinen keskiarvojen T/R-suhteet olivat dabigatraanin  $AUC_{inf}$ -arvon osalta 194,47 % ja  $C_{\max}$ -arvon osalta 233,06 % verrattaessa dabigatraanin antamiseen yksinään.



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään ei-kliinisiä turvallisuustutkimuksia ei ole suoritettu nirmatrelviirilla yhdistelmänä ritonaviirin kanssa.

#### Nirmatrelviiri

Toistuvan nirmatrelviiri-altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista ei havaittu nirmatrelviirin aiheuttavan riskiä. Mitään haittavaikutuksia ei havaittu rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä, alkioiden ja sikiöiden kehittymistä tai pre- ja postnataalikehitystä koskevista tutkimuksista. Tiineillä kaneilla suoritetussa tutkimuksessa havaittiin sikiön painon alenemiseen liittyvä haittavaikutus mutta ei merkittävää emoon kohdistuvaa toksisuutta. Systeeminen altistuminen (AUC<sub>24</sub>) kaneilla maksimiannoksella, ilman sikiön painoon kohdistuvaa haittavaikutusta, arvioitiin olevan noin 3 kertaa suurempi kuin altistuminen ihmisillä Paxlovid-valmisteen suositellulla terapeutisella annoksella.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu nirmatrelviirilla.

#### Ritonaviiri

Toistuvien ritonaviiriannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa eläimillä tunnistettiin vaikutuksia tärkeissä kohde-elimissä, kuten maksassa, verkkokalvossa, kilpirauhasessa ja munuaisissa. Maksamuutokset olivat hepatosellulaarisia, sappeen ja fagosyytteihin liittyviä, ja niihin liittyi suurentuneita maksaentsyymipitoisuuksia. Kaikissa jyräillä tehdyissä ritonaviiritutkimuksissa on havaittu verkkokalvon pigmenttisolukerroksen hyperplasiaa ja verkkokalvon rappeumaa, mutta näitä ei ole havaittu koirilla. Hienorakenteeseen liittyvät havainnot viittaavat siihen, että nämä verkkokalvomutokset voivat johtua fosfolipidoosista. Kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä ei kuitenkaan ole havaittu lääkevalmisteseen liittyviä silmämuutoksia. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjautuivat ritonaviirin käytön lopettamisen jälkeen. Ihmisillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa.

Munuaisten muutoksia olivat tubulusrappeuma, krooninen inflammaatio ja proteiuria, joita havaittiin rotilla ja joiden katsottiin liittyneen lajispesifiseen spontaaniin tautiin. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä munuaisten poikkeavuuksia.

Genotoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt ritonaviirista johtuvaa riskiä. Ritonaviirilla tehdyt pitkäkestoiset karsinogeenisuustutkimukset hiirillä ja rotilla paljastivat näille lajeille spesifisen tuumorigeenisuuden, mutta sen ei katsota olevan oleellinen ihmisen kannalta.

Ritonaviiri ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen.

Rotilla havaittu kehitystoksisuus (alkion letaalisuus, alentunut sikiöpaino ja luutumisen viivästyminen ja sisäelinten muutokset, mukaan lukien viivästynyt kivesten laskeutuminen) ilmeni enimmäkseen emolle toksisella annoksella. Kehitystoksisuus kaneilla (alkion letaalisuus, pienentynyt poikueen koko ja alentuneet sikiöpainot) ilmenivät emolle toksisella annoksella.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Nirmatrelviiri kalvopäällysteiset tabletit

Tabletitydin:  
mikrokiteinen selluloosa  
laktoosimonohydraatti  
kroskarmelloosinatrium

kolloidinen piidioksidi  
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:  
hydroksiopropyylimetyyliselluloosa (E 464)  
titaanidioksidi (E 171)  
Polyetyleeniglykoli (E 1521)  
punainen rautaoksidi (E 172)

#### Ritonaviiri kalvopäällysteiset tabletit

Tabletitydin:  
kopovidoni  
sorbitaanilauraatti  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)  
kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:  
hypromelloosi (E 464)  
titaanidioksidi (E 171)  
makrogoli (E 1521)  
hydroksiopropyyliselluloosa (E 463)  
talkki (E 553b)  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)  
polysorbaatti 80 (E 433)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

OPA/Al/PVC folioläpipainopakkaukset. 30 tablettia.

Paxlovid on pakattu 30 tabletin pakkauksiin, jotka sisältävät viisi läpipainopakkausta, jokaisessa yhden päivän annos.

Kukin päivittäinen läpipainopakkaus sisältää neljä nirmatrelviiritablettia ja kaksi ritonaviiritablettia aamu- ja ilta-annosta varten.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1625/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2022  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2022

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Saksa

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanti

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
nirmatrelviiri + ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirmatrelviiria  
Yksi valkoinen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia (20 nirmatrelviiritablettia + 10 ritonaviiritablettia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Skannaa QR-koodi valmistetietojen saamiseksi kansallisella kielellä.  
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1625/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

paxlovid

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

PAXLOVID  
nirmatreiviiri 150 mg tabletti  
ritonaviiri 100 mg tabletti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pfizer (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Paxlovid 150 mg + 100 mg kalvopäällysteiset tabletit nirmatrelviiri + ritonaviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Paxlovid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Paxlovid-valmistetta
3. Miten Paxlovid-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Paxlovid-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Paxlovid on ja mihin sitä käytetään**

Paxlovid sisältää vaikuttavina aineina nirmatrelviiria ja ritonaviiria kahtena eri tablettina. Paxlovid on viruslääke, jota käytetään sellaisten COVID-19-tautia sairastavien aikuisten hoitoon, jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on suurentunut riski vaikeaan tautiin.

COVID-19-taudin aiheuttaa koronavirukseksi kutsuttu virus. Paxlovid pysäyttää viruksen lisääntymisen soluissa ja näin pysäyttää viruksen lisääntymisen kehossa. Tämä voi auttaa kehoasi voittamaan virusinfektion ja voi ehkäistä sinulla vaikean taudin.

Jos oireesi pahenevat tai tauti ei muutu parempaan suuntaan 5 päivän jälkeen, käänny lääkärin puoleen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Paxlovid-valmistetta**

##### **Älä ota Paxlovid-valmistetta**

- jos olet allerginen nirmatrelviirille, ritonaviirille tai Paxlovid-valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos otat mitään seuraavista lääkkeistä. Paxlovid-valmisteen ottaminen näiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia tai vaikuttaa siihen, miten Paxlovid toimii:
  - alfutsosiini (käytetään laajentuneen eturauhasen aiheuttamien oireiden hoitoon)
  - ranolatsiini (käytetään hoitamaan kroonista rintakehän kipua [angina pectoris])
  - dronedaroni, propafenoni, kinidiini (käytetään sydänsairauksien hoitoon ja epäsäännöllisen sykkeen korjaamiseen)
  - rifampisiini, rifapentiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
  - apalutamidi, neratinibi, venetoklaksi (käytetään syövän hoitoon)

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni (käytetään kouristuskohtausten ehkäisyyn ja hallintaan)
- kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon)
- terfenadiini (käytetään allergioiden hoitoon)
- lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- pimotsidi, ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, vaikean masennuksen ja epänormaalien ajatusten tai tuntemusten hoitoon)
- silodosiini (käytetään suurentuneen eturauhasen hoitoon)
- eplerenoni ja ivabradiini (käytetään sydän- ja/tai verisuonitautien hoitoon)
- dihydroergotamiini ja ergotamiini (käytetään migreenipäänsärkyjen hoitoon)
- ergonoviini ja metyyliergometriini (käytetään pysäyttämään liiallinen verenvuoto, joka voi seurata synnytystä tai aborttia)
- sisapridi (käytetään lievittämään tiettyjä mahavaivoja)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (masennuksen ja ahdistuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- voklosporiini (käytetään immuunijärjestelmän häiriöiden hoitoon)
- lovastatiini, simvastatiini, lomitapidi (käytetään alentamaan veren kolesterolia)
- eletriptaani (käytetään migreenipäänsärkyjen hoitoon)
- lumakaftori/ivakaftori (käytetään kystisen fibroosin hoitoon)
- finerenoni (käytetään tyypin 2 diabetekseen liittyvän kroonisen munuaissairauden hoitoon)
- naloksegoli (käytetään opioideista aiheutuvan ummetuksen hoitoon)
- avanafiili, vardenafiili (käytetään hoitamaan erektiohäiriöitä [tunnetaan myös nimellä impotenssi])
- sildenafili, tadalafili (erektiohäiriöiden [impotenssi] tai keuhkoverenpainetaudin [keuhkovaltimon korkean verenpaineen] hoitoon)
- kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, triatsolaami, midatsolaami suun kautta otettuna (käytetään lievittämään ahdistuneisuutta ja/tai univaikeuksia)
- tolvaptaani (käytetään hyponatremian eli veren natriumniukkuuden hoitoon).

## Varoitukset ja varotoimet

### Allergiset reaktiot

Paxlovid-valmistetta käyttävillä henkilöillä voi ilmetä allergisia reaktioita, mukaan lukien vaikeita allergisia reaktioita (eli anafylaksiaa) ja vakavia ihoreaktioita (eli toksista epidermaalista nekrolyysiä ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää), jopa ainoastaan yhden annoksen jälkeen. Lopeta Paxlovid-valmisteen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin heti, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista allergisen reaktion oireista:

- nielemis- tai hengitysvaikeudet
- kielen, suun ja kasvojen turvotus
- ahtauden tunne kurkussa
- käheys
- kutina
- ihottuma
- punoittava ja kipeä iho
- rakkulat ja ihon kuoriutuminen
- rakkulat tai haavaumat suussa tai huulissa

### Maksasairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut maksasairaus. Ritonaviiria saavilla potilailla on ilmennyt epänormaaleja maksaentsyymiarvoja, hepatiittia ja keltaisuutta.

### Munuaissairaus

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut munuaissairaus.

### **Kohonnut verenpaine**

Kerro lääkärille, jos sinulla on kohonnut verenpaine. Lääkärin voi olla tarpeen mitata verenpaineesi ennen kuin käytät Paxlovid-valmistetta ja sen käytön aikana. Paxlovid-valmistetta käyttävillä, erityisesti iäkkäillä henkilöillä, on raportoitu kohonnutta verenpainetta.

### **HIV-1-infektion resistenssin kehittymisen riski**

Jos sinulla on diagnosoimaton tai kontrolloimaton HIV-1-infektio, Paxlovid-valmisteen käyttö saattaa johtaa siihen, että jotkut HIV-lääkkeet eivät jatkossa toimi yhtä hyvin.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna Paxlovid-valmistetta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska Paxlovid-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Paxlovid**

On olemassa muita lääkevalmisteita, jotka eivät ehkä sovi käytettäväksi Paxlovid-valmisteen kanssa. Kerro lääkär(e)ille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- syöpälääkkeet, kuten afatinibi, abemasiklibi, seritinibi, dasatinibi, enkorafenibi, fostamatinibi, ibrutinibi, ivosidenibi, nilotinibi, vinblastiini ja vinkristiini
- verenohennuslääkkeet (antikoagulantit), kuten varfariini, rivaroksabaani, dabigatraani ja apiksabaani
- kouristusten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten divalproeksi, lamotrigiini ja klonatsepaami
- tupakoinnin lopettamiseen käytettävät lääkkeet, kuten bupropioni
- allergioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini ja loratadiini
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (sienilääkkeet), kuten itrakonatsoli ja vorikonatsoli
- Cushingin oireyhtymän hoitoon käytettävät lääkkeet – kun keho tuottaa liikaa kortisolia - kuten ketokonatsolitabletit
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirensi, maraviroki, raltegraviiri, tsidovudiini ja biktegraviiri/emtrisitabiini/tenofoviiri
- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. antibiootit ja mykobakteerilääkkeet), kuten atovakoni, klaritromysiini, erytromysiini, fusidiinihappo (suun kautta tai laskimonsisäisesti annosteltuna), bedakiliini, rifabutiini, delamanidi ja sulfametoksatsoli/trimetopriimi
- skitsofrenian ja epänormaalien ajatusten tai tuntemusten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten klotsapiini
- psyykkisten sairauksien tai mielialahäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten haloperidoli, risperidoni ja tioridatsiini
- keuhkoihin verta tuovien verisuonten korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten bosentaani ja riosiguaatti
- korkean verenpaineen (hypertension) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, lerkanidipiini, nikardipiini, nifedipiini ja verapamiili
- sydän- ja/tai verisuonitautien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten aliskireeni, tikagrelori, silostatsoli ja klopidogreeli
- sydänsairauksien hoitoon ja epäsäännöllisen sykkeen korjaamiseen käytettävät lääkkeet, kuten digoksiini, amiodaroni, flekainidi ja disopyramidi
- kystisen fibroosin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ivakaftori, eleksakaftori/tetsakaftori/ivakaftori ja tetsakaftori/ivakaftori
- diabetekseen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten saksagliptiini
- C-hepatiittivirusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri
- veren kolesteroliarvojen alentamiseen käytettävät lääkkeet, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini ja rosuvastatiini
- migreenipäänsärkyjen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten rimegepanti
- virtsankarkailun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten darifenasiini ja solifenasiini
- mielenterveyden häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten aripipratsoli, breksipipratsoli ja karpipratsiini

- immuunijärjestelmäsi hillitsemiseen käytettävät lääkkeet, kuten siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi
- autoimmuunisairauksien, mukaan lukien nivelreuman, nivelpsoriaasin tai haavaisen paksusuolitulehduksen, hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten tofasitinibi ja upadasitinibi
- vaikean kivun hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten morfiini, fentanyl, oksikodoni, metadoni, buprenorfiini, muut morfiinin kaltaiset lääkkeet, petidiini ja piroksikaami
- rauhoittavina lääkkeinä tai unilääkkeinä käytetyt lääkkeet, kuten alpratsolaami, buspironi ja tsolpideemi
- aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön tai narkolepsiaksi kutsutun unihäiriön hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten amfetamiinit
- steroidit, mukaan lukien tulehduksen hoitoon käytetyt kortikosteroidit, kuten budesonidi, deksametasoni, flutikasoni, prednisoloni ja triamsinoloni
- astman ja muiden keuhkoihin liittyvien ongelmien hoitoon, kuten keuhkohtaumataudin [COPD] hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten salmeteroli ja teofylliini
- masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini ja sertraliini
- kilpirauhashormonikorvaushoitona käytettävät lääkkeet, kuten levotyroksiini
- eturauhasen liikakasvun hoitoon käytettävä lääke, kuten tamsulosiini
- mitkä tahansa seuraavista erityisistä lääkkeistä:
  - etinyyliestradiolia sisältävä ehkäisytabletti tai ehkäisyväline raskauden ehkäisyyn
  - pistoksena annettava midatsolaami (käytetään sedaatioon [hereillä oleva mutta hyvin rauhallinen mielentila tai uneliaisuus lääketieteellisen testin tai toimenpiteen aikana] tai anestesiaan)

Monilla lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Paxlovid-valmisteen kanssa. **Pidä lääkkeistäsi luetteloa, jonka voit näyttää lääkär(e)ille ja apteekkihenkilökunnalle.** Älä aloita uuden lääkkeen ottamista kysymättä ensin lääkär(e)iltä. Lääkäri(t) voi(vat) kertoa sinulle, onko Paxlovid-valmisteen ottaminen turvallista muiden lääkkeiden kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole tarpeeksi tietoja, jotta voitaisiin varmistua siitä, että Paxlovid-valmisteen käyttö raskauden aikana on turvallista. Jos olet raskaana, Paxlovid-valmisteen käyttöä ei suositella, paitsi jos kliininen tilasi tätä edellyttää. Suositellaan, että pidättäydyt seksuaalisesta aktiivisuudesta tai käytät ehkäisyä Paxlovid-valmisteen käytön aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen. Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttäviä potilaita on neuvottava käyttämään kondomia tai muuta ei-hormonaalista ehkäisyä, sillä Paxlovid voi heikentää niiden vaikutusta. Lääkärisi neuvoo sinua tämän tarvittavan ehkäisytoimenpiteiden muuttamisen keston.

Ei ole olemassa tietoja Paxlovid-valmisteen käytöstä imetyksen aikana. Sinun ei pidä imettää vauvaasi Paxlovid-valmisteen käytön aikana ja varotoimenpiteenä 7 päivän ajan Paxlovid-hoidon päättymisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Paxlovid-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **Paxlovid sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **Paxlovid sisältää natriumia**

Nirmatrelviiri- ja ritonaviiritabletit sisältävät kukin alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.



### 3. Miten Paxlovid-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Paxlovid koostuu kahdesta lääkkeestä: nirmatrelviiri ja ritonaviiri. Suositeltu annos on 2 nirmatrelviiritablettia (vaaleanpunainen tabletti) ja 1 ritonaviiritabletti (valkoinen tabletti) suun kautta kahdesti päivässä (aamulla ja illalla).

Hoitokuuri kestää 5 päivää. Kunkin annoksen kohdalla ota kaikki 3 tablettia yhdessä samaan aikaan.

Jos sinulla on munuaissairaus, keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa sopivasta Paxlovid-annoksesta.

Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, riko tai murskaa tabletteja. Paxlovid voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### **Jos otat enemmän Paxlovid-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liikaa Paxlovid-valmistetta, soita terveydenhuollon ammattilaiselle tai mene välittömästi sille sairaalan päivystyspoliklinikalle, joka on sinua lähimpänä.

#### **Jos unohdat ottaa Paxlovid-valmistetta**

Jos unohdat ottaa Paxlovid-annoksen 8 tunnin kuluessa siitä, kun se yleensä otetaan, ota se heti kun muistat. Jos unohdat annoksen yli 8 tunnilla, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

Älä ota kahta Paxlovid-annosta samanaikaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Paxlovid-valmisteen oton**

Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä lopeta Paxlovid-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä

- Ripuli
- Oksentelu
- Pahoinvointi
- Muuttunut makuaisti (kuten metallinen, karvas maku)
- Päänsärky

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta

- Allergiset reaktiot
- Kohonnut verenpaine
- Vatsakipu
- Lihaskipu
- Ihottuma (raportoitu myös osana allergista reaktiota)

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta

- Vaikeat allergiset reaktiot eli anafylaksia (kuten kielen, suun ja kasvojen turvotus, nielemis- tai hengitysvaikeudet, ahtauden tunne kurkussa tai käheys)
- Vakavat ihoreaktiot eli toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä (kuten punoittava ja kipeä iho, rakkulat ja ihon kuoriutuminen, rakkulat tai haavaumat suussa tai huulissa)
- Huonovointisuus
- Kutina (raportoitu myös osana allergista reaktiota)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Paxlovid-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Paxlovid sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat nirmatrelviiri ja ritonaviiri.
  - Yksi vaaleanpunainen kalvopäällysteinen nirmatrelviiritabletti sisältää 150 mg nirmatrelviiriä.
  - Yksi valkoinen kalvopäällysteinen ritonaviiritabletti sisältää 100 mg ritonaviiriä.
- Muut nirmatrelviiritabletin aineosat ovat mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”Paxlovid sisältää laktoosia”), kroskarmellosoinatrium, kolloidinen piidioksidi ja natriumstearyyilifumaraatti (ks. kohta 2, ”Paxlovid sisältää natriumia”). Kalvopäällyste sisältää hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, titaanidioksidia, polyetyleeniglykoolia ja punaista rautaoksidia.
- Muut ritonaviiritabletin ainesosat ovat kopovidoni, sorbitaanilauraatti, kolloidinen vedetön silika, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, natriumstearyyilifumaraatti. Kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia, makrogolia, hydroksipropyyliselluloosaa, talkkia, kolloidista vedetöntä silikaa ja polysorbaatti 80:tä.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Paxlovid on pakattu 30 tabletin pakkauksiin, jotka sisältävät viisi läpipainopakkausta, jokaisessa yhden päivän annos.

Kukin päivittäinen läpipainopakkaus sisältää 4 nirmatrelviiritablettia (kukin 150 mg) ja 2 ritonaviiritablettia (kukin 100 mg) ja osoittaa, mitkä tabletit on otettava aamulla ja illalla (auringon ja kuun symbolit).

Nirmatrelviiri 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikionmuotoisia ja niihin on painettu ”PFE” toiselle puolelle ja ”3CL” toiselle puolelle.

Ritonaviiri 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kapselin muotoisia ja niihin on painettu ”H” toiselle puolelle ja ”R9” toiselle puolelle.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Saksa

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Little Connell  
Newbridge  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22817690

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

Skannaa koodi mobiililaitteella, jolloin saat nähtäväksesi pakkausselosten eri kielillä.



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

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.