

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver rosa filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg PF-07321332*.

Hver hvite filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

* PF-07321332 tilsvarer virkestoffet med følgende kjemiske navn:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oksopyrrolidin-3-yl)etyl-3-((2S)-3,3-dimetyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl-6,6-dimetyl-3-azabicyclo[3.1.0]heksan-2-karboksamid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver rosa filmdrasjerte tablett med 150 mg PF-07321332 inneholder 176 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

PF-07321332

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rosa, oval tablett med en lengde på cirka 17,6 mm og en bredde på cirka 8,6 mm, som er preget med "PFE" på den ene siden og "3CL" på den andre siden.

Ritonavir

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white, kapselformede tablett med en lengde på cirka 17,1 mm og en bredde på cirka 9,1 mm, som er preget med "H" på den ene siden og "R9" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Paxlovid er indisert til behandling av koronavirusykdom 2019 (covid-19) hos voksne som ikke har behov for supplerende oksygenbehandling, og som har økt risiko for å utvikle alvorlig covid-19 sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering er 300 mg PF-07321332 (to 150 mg tablett) og 100 mg ritonavir (én 100 mg tablett), som alle tas samtidig oralt hver 12. time i 5 dager. Paxlovid skal administreres så snart som mulig etter at covid-19 er diagnostisert og innen 5 dager etter symptomdebut. Det anbefales å fullføre 5-dagerskuren selv om pasienten må innlegges på sykehus på grunn av alvorlig eller kritisk covid-19 etter at behandlingen med Paxlovid er påbegynt.

Dersom pasienten glemmer en dose Paxlovid, og det har gått mindre enn 8 timer fra tidspunktet den vanligvis tas på, skal pasienten ta dosen så snart som mulig og deretter gjenoppta den vanlige doseringsplanen. Hvis pasienten glemmer en dose, og det har gått mer enn 8 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men ta neste dose til planlagt tid. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 60 til $<$ 90 ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 til $<$ 60 ml/min) skal dosen med Paxlovid reduseres til 150 mg PF-07321332 / 100 mg ritonavir hver 12. time i 5 dager for å unngå overeksponering (denne dosejusteringen er ikke klinisk testet). Paxlovid skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon [eGFR $<$ 30 ml/min), inkludert pasienter med terminal nyresvikt under hemodialyse] (se pkt. 4.4 og 5.2).

Spesielt viktig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon

Blisterbrettet med døgndose inneholder to atskilte deler som hver inneholder to tabletter av PF-07321332 og én tablett ritonavir, som tilsvarer daglig administrering av standarddosen. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon skal derfor advares om at kun én tablett av PF-07321332 skal tas sammen med ritonavir-tabletten hver 12. time.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Paxlovid er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Paxlovid skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig behandling med regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat

Ingen dosejustering av Paxlovid er nødvendig. Pasienter diagnostisert med humant immunsviktvirus (hiv) eller hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon som får regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat, bør fortsette behandlingen som angitt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Paxlovid hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

PF-07321332 skal gis samtidig med ritonavir. Hvis PF-07321332 ikke administreres på riktig måte sammen med ritonavir, vil det føre til for lavt plasmanivå av dette virkestoffet til å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Paxlovid kan tas med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses, da ingen data er tilgjengelig for øyeblikket.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Legemidler, som er svært avhengige av CYP3A for clearance, og hvor forhøyede konsentrasjoner er assosiert med alvorlige og/eller livstruende reaksjoner.

Legemidler som er potente CYP3A-induktorer, og hvor signifikant reduserte plasmakonsentrasjoner av PF-07321332/ritonavir kan være assosiert med fare for tap av virologisk respons og mulig resistens.

Behandling med Paxlovid kan ikke igangsettes rett etter seponering av noen av følgende legemidler, på grunn av forsinket eliminasjon av den nylig seponerte CYP3A-induktoren (se pkt. 4.5).

Legemidler oppført nedenfor er en veiledning og anses ikke som en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert med Paxlovid.

- Alfa-1-adrenoreseptorantagonist: alfuzosin
- Analgetika: petidin, piroksikam, propoksyfen
- Legemiddel mot angina: ranolazin
- Legemidler mot kreft: neratinib, venetoklaks
- Antiarytmika: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin
- Antibiotika: fusidinsyre, rifampicin
- Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Giktmidler: kolkisin
- Antihistaminer: astemizol, terfenadin
- Antipsykotika/nevroleptika: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Ergotderivater: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Gastrointestinale motilitetsregulerende midler: cisaprid
- Naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- Lipidmodifiserende legemidler:
 - o HMG Co-A-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin
 - o Hemmer av mikrosomalt triglyserid-transferprotein (MTTP): lomitapid
- PDE5-hemmer: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for alvorlige bivirkninger på grunn av interaksjoner med andre legemidler

Oppstart av Paxlovid, som er en CYP3A-hemmer, hos pasienter som får legemidler som metaboliseres av CYP3A, eller oppstart av legemidler som metaboliseres av CYP3A hos pasienter som allerede får Paxlovid, kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres av CYP3A.

Oppstart av legemidler som hemmer eller induserer CYP3A, kan henholdsvis øke eller redusere konsentrasjonen av Paxlovid.

Disse interaksjonene kan føre til:

- Klinisk signifikante bivirkninger, som potensielt kan føre til alvorlige, livstruende eller fatale hendelser på grunn av økt eksponering for samtidig administrerte legemidler.
- Klinisk signifikante bivirkninger på grunn av økt eksponering for Paxlovid.
- Tap av terapeutisk effekt av Paxlovid og mulig utvikling av viral resistens.

Se tabell 1 for legemidler som er kontraindisert for samtidig bruk med PF-07321332/ritonavir og for potensielt signifikante interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5). Fare for interaksjoner med andre legemidler bør vurderes før og under behandling med Paxlovid. Samtidig administrerte legemidler bør vurderes under behandling med Paxlovid, og pasienten bør overvåkes for bivirkninger forbundet med de samtidig administrerte legemidlene.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen tilgjengelig klinisk data om bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter med terminal nyresvikt). Basert på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2), kan bruk av Paxlovid hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon føre til overeksponering med toksisk

potensial. I påvente av dedikerte undersøkelser kan det på nåværende tidspunkt ikke utarbeides noen anbefaling når det gjelder dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Paxlovid bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min), inkludert pasienter med terminal nyresvikt under hemodialyse).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske og kliniske data om bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Paxlovid bør derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Levertoksisitet

Forhøyede levertransaminaser, klinisk hepatitt og gulsott har forekommet hos pasienter som får ritonavir. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av Paxlovid til pasienter som har leversykdommer, leverenzymforstyrrelser eller hepatitt.

Risiko for utvikling av hiv-1-resistens

Fordi PF-07321332 gis sammen med ritonavir, kan det være en risiko for utvikling av hiv-1-resistens mot hiv-proteasehemmere hos personer med ukontrollert eller udiagnostisert hiv-1-infeksjon.

Hjelpestoffer

PF-07321332 tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hver tablett med PF-07321332 og ritonavir inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) er en CYP3A-hemmer og kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Legemidler som i stor grad metaboliseres av CYP3A og har høy metabolisme ved første passering, ser ut til å være mest utsatt for stor økning i eksponering når de administreres sammen med PF-07321332/ritonavir. Samtidig administrering av PF-07321332/ritonavir og legemidler som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, og hvor forhøyet plasmakonsentrasjon er assosiert med alvorlige og/eller livstruende hendelser, er derfor kontraindisert (se tabell 1).

Ritonavir har høy affinitet til flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer og kan hemme oksidasjon angitt i følgende rekkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir har også høy affinitet til P-glykoprotein (P-gp) og kan hemme denne transportøren. Ritonavir kan forårsake glukuronidering og oksidasjon via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, og dermed øke biotransformasjonen av noen legemidler som metaboliseres via disse mekanismene. Dette kan føre til redusert systemisk eksponering for slike legemidler eller forkorte varigheten av deres terapeutiske effekter.

Samtidig administrering av andre CYP3A4-substrater som kan føre til potensielt signifikant interaksjon (se tabell 1), bør kun vurderes hvis nytten oppveier risikoen.

PF-07321332 og ritonavir er CYP3A-substrater. Legemidler som inducerer CYP3A kan derfor redusere plasmakonsentrasjonen av PF-07321332 og ritonavir og redusere den terapeutiske effekten av Paxlovid.

Som en konservativ tilnærming, bør legemiddelinteraksjonene knyttet til ritonavir brukt til behandling av kroniske hiv-infeksjoner (600 mg to ganger daglig når det opprinnelig er brukt som et antiretroviralt legemiddel og 100 mg to ganger daglig som nå brukes som en farmakokinetisk

forsterker med antiretrovirale legemidler), gjelde for Paxlovid. Fremtidige undersøkelser kan gjøre det mulig å justere anbefalingene knyttet til legemiddelinteraksjoner til Paxlovid, som har en behandlingsvarighet på 5 dager.

Legemidler oppført i tabell 1 er en veiledning og ikke en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert eller kan interagere med PF-07321332/ritonavir.

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ndring, C_{max}-ndring)	Kliniske kommentarer
Alfa-1-adrenoreseptor-antagonist	↑alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin kan føre til alvorlig hypotensjon og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Amfetamin-derivativer	↑amfetamin	Ritonavir dosert som et antiretroviralt middel hemmer trolig CYP2D6 og forventes derfor å øke konsentrasjonen av amfetamin og amfetaminderivater. Det anbefales å overvåke bivirkninger nøye når disse legemidlene administreres samtidig med Paxlovid.
Analgetika	↑ buprenorfin (57 %, 77 %), ↑ norbuprenorfin (33 %, 108 %)	Økningene i plasmanivået til buprenorfin og aktive metabolitter førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske endringer i en populasjon av opioidtolerante pasienter. Justering av buprenorfindosen er muligens ikke nødvendig når disse to legemidlene gis samtidig.
	↑ petidin, ↑ piroksikam, ↑ propoksyfen	Økt plasmakonsentrasjon av norpetidin, piroksikam og propoksyfen kan føre til alvorlig respirasjonsdepresjon eller hematologiske avvik og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ fentanyl	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av fentanyl. Det anbefales å overvåke terapeutiske virkninger og bivirkninger (inkludert respirasjonsdepresjon) når fentanyl blir administrert med ritonavir.
	↓metadon (36 %, 38 %)	På grunn av induksjon av glukuronidering kan høyere metadondose være nødvendig når det blir administrert samtidig med ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker. Dosejustering bør vurderes på bakgrunn av pasientens kliniske respons på metadonbehandlingen.
	↓morfin	Morfinnivået kan bli redusert på grunn av induksjon av glukuronidering ved samtidig administrering av ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker.
Legemiddel mot angina	↑ranolazin	Konsentrasjonen av ranolazin forventes å øke fordi ritonavir hemmer CYP3A.

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
		Samtidig administrering av ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	<p>↑amiodaron, ↑bepridil, ↑dronedaron, ↑enkainid, ↑flekainid, ↑propafenon, ↑kinidin</p> <p>↑digoksin</p>	<p>Samtidig administrering av ritonavir vil sannsynligvis føre til økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon og kinidin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Denne interaksjonen kan skyldes at ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker modifierer P-gp-medierte digoksineffluks.</p>
Antiastmatika	↓teofyllin (43 %, 32 %)	På grunn av induksjon av CYP1A2 kan høyere dose av teofyllin være nødvendig ved samtidig administrering av ritonavir.
Legemidler mot kreft	<p>↑afatinib</p> <p>↑abemaciclib</p> <p>↑apalutamid</p> <p>↑ceritinib</p>	<p>Serumkonsentrasjonen kan øke på grunn av hemming av brystkreftresistent protein (BCRP) og akutt hemming av P-gp via ritonavir. I hvor stor grad AUC og C_{max} øker, avhenger av tidspunktet for administrering av ritonavir. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av afatinib med Paxlovid (se preparatomtalen for afatinib). Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til afatinib.</p> <p>Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A4. Samtidig administrering av abemaciclib og Paxlovid bør unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, se preparatomtalen for abemaciclib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til abemaciclib.</p> <p>Apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor og kan føre til redusert eksponering for PF-07321332/ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Dessuten kan serumkonsentrasjonen av apalutamid øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert anfall. Samtidig bruk av Paxlovid og apalutamid er ikke anbefalt.</p> <p>Serumkonsentrasjonen av ceritinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Det skal utvises forsiktighet ved</p>

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
		administrering av ceritinib med Paxlovid. Se preparatomtalen for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til ceritinib.
	↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinkristin, ↑vinblastin	Serumkonsentrasjon kan øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan føre til økt forekomst av bivirkninger.
	↑enkorafenib	Serumkonsentrasjonen av enkorafenib kan øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan øke risikoen for toksisitet, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger som forlenget QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib og ritonavir bør unngås. Hvis nytten oppveier risikoen og ritonavir skal brukes, skal pasienten overvåkes nøye med tanke på sikkerheten.
	↑fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib og ritonavir kan øke eksponeringen for fostamatinib-metabolitten R406, som kan føre til doserelaterte bivirkninger som levertoksisitet, nøythropeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen for fostamatinib vedrørende anbefalinger for dosereduksjon hvis slike tilfeller oppstår.
	↑ibrutinib	Serumkonsentrasjonen av ibrutinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A, og dette kan føre til økt risiko for toksisitet, inkludert tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ritonavir bør unngås. Hvis nytten oppveier risikoen og ritonavir skal brukes, skal ibrutinibdosen reduseres til 140 mg, og pasienten skal overvåkes nøye med tanke på toksisitet.
	↑neratinib	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A4. Samtidig bruk av neratinib og Paxlovid er kontraindisert på grunn av muligheten for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, inkludert levertoksisitet (se pkt. 4.3).
	↑venetoklaks	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A, og dette fører til økt risiko for tumorlysesyndrom ved oppstart av behandlingen og under

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ending, C _{max} -ending)	Kliniske kommentarer
		opptitrering og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og preparatomtalen for venetoklaks). For pasienter som har fullført opptitreringen og er på en fast daglig dose av venetoklaks, skal venetoklaksdosen reduseres minst 75 % ved bruk sammen med sterke CYP3A-hemmere (se preparatomtalen for venetoklaks vedrørende doseringsinformasjon).
Antikoagulantia	<p>↑ rivaroksaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑ vorapaksar</p> <p>warfarin, ↑ ↓ s-warfarin (9 %, 9 %), ↓ ↔ r-warfarin (33 %)</p>	<p>Hemming av CYP3A og P-gp fører til økt plasmanivå og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, og dette kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av ritonavir anbefales derfor ikke hos pasienter som får rivaroksaban.</p> <p>Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A. Samtidig administrering av vorapaksar og Paxlovid anbefales ikke (se preparatomtalen for vorapaksar).</p> <p>Induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 fører til redusert nivå av R-warfarin, mens liten farmakokinetisk effekt på S-warfarin observeres ved samtidig administrering med ritonavir. Redusert nivå av R-warfarin kan føre til redusert antikoagulasjon, og det anbefales derfor at antikoagulasjonsparametre måles når warfarin blir administrert samtidig med ritonavir.</p>
Antikonvulsiva	<p>karbamazepin, fenobarbital, fenytoin</p> <p>↓ divalproeks, lamotrigin, fenytoin</p>	<p>Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin er sterke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering for PF-07321332 og ritonavir og mulig tap av virologisk respons. Samtidig bruk av karbamazepin, fenobarbital og fenytoin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker induserer oksidasjon via CYP2C9 samt glukuronidering og forventes derfor å føre til reduksjon av plasmakonsentrasjonen av antikonvulsiva. Nøye overvåking av serumnivå eller terapeutisk effekt anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med ritonavir. Fenytoin kan redusere serumnivået av ritonavir.</p>
Antidepressiva	↑ amitriptylin, fluoksetin,	Ritonavir dosert som et antiretroviralt middel hemmer sannsynligvis CYP2D6 og

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin ↑desipramin (145 %, 22 %)	forventes derfor å øke konsentrasjonen av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoksetin, paroksetin og sertralin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt. 4.4). AUC og C _{max} for 2-hydroksey-metabolitten ble redusert med henholdsvis 15 % og 67 %. Reduksjon av desipramindosen anbefales når desipramin blir administrert samtidig med ritonavir.
Giktmidler	↑kolkisin	Konsentrasjonen av kolkisin forventes å øke ved samtidig administrering med ritonavir. Det har vært rapportert livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner hos pasienter behandlet med kolkisin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hemming). Samtidig bruk av kolkisin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antihistaminer	↑astemizol ↑terfenadin ↑feksofenadin ↑loratadin	Økt plasmakonsentrasjon av astemizol og terfenadin. Dette øker risikoen for alvorlig arytmi på grunn av disse midlene, og samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Ritonavir kan modifisere P-gp-medierte feksofenadineffluks når det blir dosert som en farmakokinetisk forsterker, og kan føre til økt konsentrasjon av feksofenadin. Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av loratadin. Det anbefales å overvåke terapeutisk effekt og bivirkninger når loratadin blir administrert samtidig med ritonavir.
Antiinfektiva	↑rifabutin (4 ganger høyere, 2,5 ganger høyere), ↑25- <i>o</i> -desacetylrifabutin-metabolitt (38 ganger høyere, 16 ganger høyere) ↓vorikonazol (39 %, 24 %)	På grunn av den store økningen i AUC for rifabutin kan reduksjon av rifabutindosen til 150 mg 3 ganger i uken være indisert når det administreres samtidig med ritonavir som en farmakokinetisk forsterker. Samtidig administrering av vorikonazol og ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker bør unngås, såfremt ikke en

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
	<p>↑ketokonazol (3,4 ganger høyere, 55 %)</p> <p>↑itrakonazol, ↑erytromycin</p> <p>↓atovakvon</p> <p>↑bedakvilin</p> <p>delamanid</p>	<p>vurdering av nytte/risiko for pasienten berettiger bruk av vorikonazol.</p> <p>Ritonavir hemmer CYP3A-medierte metabolisering av ketokonazol. På grunn av økt insidens av gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør dosereduksjon vurderes ved samtidig administrering med ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av itrakonazol og erytromycin. Nøyte overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når erytromycin eller itrakonazol blir administrert samtidig med ritonavir.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker inducerer glukuronidering og forventes derfor å redusere plasmakonsentrasjon av atovakvon. Nøyte overvåking av serumnivå eller terapeutisk effekt anbefales når atovakvon administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Det finnes ingen tilgjengelige interaksjonsstudier med ritonavir alene. På grunn av risikoen for bedakvilin-relaterte bivirkninger bør samtidig administrering unngås. Hvis nytten oppveier risikoen, skal forsiktighet utvises ved samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir. Hyppigere elektrokardiografi og måling av transaminaser anbefales (se preparatomtalen for bedakvilin).</p> <p>Det finnes ingen tilgjengelige interaksjonsstudier med ritonavir alene. I en interaksjonsstudie med friske, frivillige som fikk delamanid 100 mg to ganger daglig og lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i 14 dager, ble eksponeringen for delamanid-metabolitten DM-6705 redusert med 30 %. På grunn av risikoen for QTc-forlengelse forbundet med DM-6705 anbefales svært hyppige EKG-målinger gjennom hele behandlingen med delamanid, hvis samtidig administrering av delamanid og ritonavir</p>

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
	<p>↑klaritromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-klaritromycin- metabolitt (100 %, 99 %)</p> <p>sulfametoksazol/trimetoprim</p> <p>↑ fusidinsyre</p> <p>rifampicin</p>	<p>betraktes som nødvendig (se pkt. 4.4 og preparatomtalen for delamanid).</p> <p>På grunn av det brede terapeutiske vinduet til klaritromycin bør det ikke være nødvendig med en dosereduksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon. Klaritromycindoser over 1 g per dag bør ikke administreres samtidig med ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør en reduksjon av klaritromycindosen vurderes: hos pasienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min bør dosen reduseres med 50 %, og hos pasienter med en kreatininclearance under 30 ml/min bør dosen reduseres med 75 %.</p> <p>Det bør ikke være nødvendig med dosejustering av sulfametoksazol/trimetoprim under samtidig ritonavirbehandling.</p> <p>Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av både fusidinsyre og ritonavir og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Rifampicin er en sterk CYP3A4-induktor, og dette kan føre til redusert eksponering for PF-07321332/ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Samtidig bruk av rifampicin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
Anti-hiv	<p>↑efavirenz (21 %)</p> <p>↑maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓raltegravir (16 %, 1 %)</p>	<p>Det er observert høyere forekomst av bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme, parestesi) og unormale laboratorieresultater (forhøyede leverenzymer) når efavirenz blir administrert samtidig med ritonavir.</p> <p>Ritonavir øker serumnivået av maravirok på grunn av CYP3A-hemming. Maravirok kan gis med ritonavir for å øke eksponeringen for maravirok. Se preparatomtalen for maravirok for mer informasjon.</p> <p>Samtidig administrering av ritonavir og raltegravir kan føre til en mindre reduksjon i raltegravirkonsentrasjonen.</p>

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
	↓zidovudin (25 %, ikke bestemt)	Ritonavir kan indusere glukuronidering av zidovudin, noe som fører til lett nedsatt konsentrasjon av zidovudin. Det bør ikke være nødvendig med dosejustering.
Anti-HCV	↑glekaprevir/pibrentasvir	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer P-gp, BCRP og OATP1B. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og Paxlovid anbefales ikke på grunn av økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt eksponering for glekaprevir.
Antipsykotika	↑klozapin, ↑pimozid ↑haloperidol, ↑risperidon, ↑tioridazin ↑lurasidon ↑kvetiapin	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av klozapin eller pimozid og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Ritonavir hemmer trolig CYP2D6 og forventes derfor å øke konsentrasjonen av haloperidol, risperidon og tioridazin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir. Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av lurasidon å øke. Samtidig administrering av lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av kvetiapin å øke. Samtidig administrering av Paxlovid og kvetiapin er kontraindisert fordi det kan øke kvetiapin-relatert toksisitet (se pkt. 4.3).
Beta ₂ -agonist (langtidsvirkende)	↑salmeterol	Ritonavir hemmer CYP3A4, og en uttalt økning i plasmakonsentrasjonen av salmeterol kan derfor forventes. Samtidig bruk anbefales derfor ikke.
Kalsiumkanalblokker	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑nifedipin	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av kalsiumkanalblokkere. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med ritonavir.
Endotelinantagonister	↑bosentan	Samtidig administrering av bosentan og ritonavir kan øke steady-state maksimalkonsentrasjon av bosentan (C _{max}) og AUC.

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	↑riociguat	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Samtidig administrering av riociguat og Paxlovid anbefales ikke (se preparatomtalen for riociguat).
Ergotderivater	↑dihydroergotamin, ↑ergonovin, ↑ergotamin, ↑metylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av ergotderivater og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale motilitetsregulerende midler	↑cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid. Dette fører til økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet, og samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Naturlegemidler	johannesurt	Naturlegemidler som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>), på grunn av risikoen for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av PF-07321332 og ritonavir, og derfor er samtidig bruk med Paxlovid kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-reduktasehemmere	↑ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA-reduktasehemmere som har stor grad av CYP3A-metabolisering, forventes å ha markert høyere plasmakonsentrasjon når de administreres samtidig med ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker. Siden økt konsentrasjon av lovastatin og simvastatin kan predisponere pasienter for myopati, inkludert rhabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene og ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3). Metaboliseringen av atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A. Selv om elimineringen av rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A, er økt eksponering for rosuvastatin rapportert ved samtidig administrering av ritonavir. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke klarlagt, men den kan være et resultat av transporterhemming. Når ritonavir blir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel, bør laveste dose av atorvastatin eller rosuvastatin administreres. Metaboliseringen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A, og interaksjoner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin.

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
Hormonelle antikonseptiva	↓etinyløstradiol (40 %, 32 %)	På grunn av redusert konsentrasjon av etinyløstradiol bør en barrieremetode eller annen ikke-hormonell prevensjonsmetode vurderes ved samtidig bruk av ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller en farmakokinetisk forsterker. Ritonavir endrer trolig blødningsprofilen og reduserer effekten av prevensjonsmidler som inneholder østradiol.
Immunsuppressiver	↑ciklosporin, ↑takrolimus, ↑everolimus	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin, takrolimus eller everolimus. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med ritonavir.
Lipidmodifiserende midler	↑lomitapid	CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid, og sterke hemmere gir omtrent 27 ganger høyere eksponering. Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes konsentrasjonen av lomitapid å øke. Samtidig bruk av Paxlovid og lomitapid er kontraindisert (se preparatomtalen for lomitapid) (se pkt. 4.3).
Fosfodiesterase (PDE5)-hemmere	↑avanafil (13 ganger høyere, 2,4 ganger høyere) ↑sildenafil (11 ganger høyere, 4 ganger høyere) ↑tadalafil (124 %, ↔) ↑vardenafil (49 ganger høyere, 13 ganger høyere)	Samtidig bruk av avanafil og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker, og sildenafil dosen skal aldri overskride 25 mg i løpet av 48 timer. Samtidig bruk av sildenafil og Paxlovid er kontraindisert hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3). Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av tadalafil til behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker. Dosen skal reduseres, dvs. aldri mer enn 10 mg tadalafil i løpet av 72 timer, og pasienten skal overvåkes ekstra nøye med tanke på bivirkninger. Samtidig bruk av vardenafil og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C_{max}-ændring)	Kliniske kommentarer
Sedativa/hypnotika	<p>↑klorazepat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam</p>	<p>Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
	<p>↑oral og parenteral midazolam</p>	<p>Midazolam blir i stor grad metabolisert via CYP3A4. Samtidig administrering av Paxlovid kan forårsake en stor økning i konsentrasjonen av midazolam. Plasmakonsentrasjonen til midazolam forventes å bli signifikant høyere når midazolam gis oralt. Paxlovid skal derfor ikke gis samtidig med oralt administrert midazolam (se pkt. 4.3), og forsiktighet skal utvises ved samtidig administrering av Paxlovid og parenteral midazolam. Data på samtidig bruk av parenteral midazolam og andre proteasehemmere tyder på muligens 3 til 4 ganger høyere plasmanivå av midazolam. Hvis Paxlovid blir administrert samtidig med parenteral midazolam, skal det gjøres på intensivavdeling eller i en lignende setting, hvor det sørges for nøye klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling hvis det oppstår respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedasjon. Justering av midazolamdosene bør vurderes, spesielt hvis det blir administrert mer enn én enkeltdose midazolam.</p>
	<p>↑triazolam (> 20 ganger høyere, 87 %)</p>	<p>Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av triazolam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
	<p>↓petidin (62 %, 59 %), ↑norpetidin-metabolitter (47 %, 87 %)</p>	<p>Bruk av petidin og ritonavir er kontraindisert på grunn av økt konsentrasjon av metabolitten norpetidin, som har både analgetisk og CNS-stimulerende virkning. Økt konsentrasjon av norpetidin kan øke risikoen for CNS-effekter (f.eks. anfall) (se pkt. 4.3).</p>
	<p>↑alprazolam (2,5 ganger høyere, ↔)</p>	<p>Metaboliseringen av alprazolam blir hemmet etter introduksjon av ritonavir. Det skal utvises forsiktighet de første dagene alprazolam blir administrert samtidig med ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker, før induksjon av alprazolam-metaboliseringen utvikles.</p>

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C_{max}-endring)	Kliniske kommentarer
	↑buspiron	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av buspiron. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når buspiron administreres samtidig med ritonavir.
Sovemedisin	↑zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem og ritonavir kan administreres samtidig hvis pasienten overvåkes nøye med tanke på sedativ effekt.
Røykeslutt	↓bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion blir primært metabolisert via CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion og gjentatte doser av ritonavir forventes å redusere nivået av bupropion. Induksjon av bupropionmetabolisering antas å være årsaken til denne effekten. Det er imidlertid også vist at ritonavir hemmer CYP2B6 <i>in vitro</i> , og anbefalt dose av bupropion bør ikke overskrides. I motsetning til det som er observert ved langvarig administrering av ritonavir, var det ingen signifikant interaksjon med bupropion etter kortvarig administrering av lave doser ritonavir (200 mg to ganger daglig i 2 dager), noe som tyder på at reduksjonen i bupropionkonsentrasjon kan inntre flere dager etter oppstart av samtidig administrering av ritonavir.
Steroider	flutikasonpropionat til inhalasjon, injeksjon eller intranasal bruk, budesonid, triamcinolon	Systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (86 % redusert plasmanivå av kortisol), har vært rapportert hos pasienter som fikk ritonavir og inhalerbart eller intranasalt flutikasonpropionat. Lignende effekter kan også forekomme med andre kortikosteroider som blir metabolisert via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig administrering av ritonavir dosert som et antiretroviralt middel eller som en farmakokinetisk forsterker og disse glukokortikoidene, anbefales ikke, såfremt ikke den potensielle nytten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. En reduksjon av glukokortikoid-dosen bør vurderes, samt nøye overvåking av lokale og systemiske effekter, eventuelt bytte til et glukokortikoid som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Ved

Tabell 1: Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C _{max} -endring)	Kliniske kommentarer
	<p>↑deksametason</p> <p>↑prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>seponering av glukokortikoider kan en mer langvarig nedtrapping være nødvendig.</p> <p>Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av deksametason. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når deksametason administreres samtidig med ritonavir.</p> <p>Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når prednisolon administreres samtidig med ritonavir. AUC for metabolitten prednisolon steg med 37 % og 28 % etter henholdsvis 4 og 14 dagers behandling med ritonavir.</p>
Erstatningsbehandling med tyreoidhormon	levotyrosin	<p>Det er rapportert tilfeller etter markedsføring som tyder på en potensiell interaksjon mellom legemidler som inneholder ritonavir og levotyrosin. Tyreoidestimulerende hormon (TSH) bør overvåkes hos pasienter som behandles med levotyrosin, i hvert fall den første måneden etter at behandling med ritonavir er startet/avsluttet.</p>

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase, AUC = areal under kurven.

Effekt av andre legemidler på PF-07321332

Samtidig administrering av flere orale 200 mg doser av itraconazol økte PF-07321332 AUC_{tau} og C_{max}. Forholdet mellom de justerte geometriske gjennomsnittene (90 % KI) for PF-07321332 AUC_{tau} og C_{max} var henholdsvis 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) og 118,57 % (112,50 %, 124,97 %) når PF-07321332/ritonavir ble administrert sammen med flere doser itraconazol, sammenlignet med PF-07321332/ritonavir administrert alene.

Samtidig administrering av flere orale 300 mg doser karbamazepin reduserte PF-07321332 AUC_{inf} og C_{max}. Forholdet mellom de justerte geometriske gjennomsnittene for PF-07321332 AUC_{inf} og C_{max} (90 % KI) var henholdsvis 44,50 % (90 % KI: 33,77 %, 58,65 %) og 56,82 % (90 % KI: 47,04 %, 68,62 %) etter samtidig administrering av PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg med flere orale doser karbamazepin sammenlignet med PF-07321332/ritonavir administrert alene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det finnes ingen data på bruk av Paxlovid hos gravide kvinner som kan brukes til å informere om den legemiddelassosierte risikoen for negativ effekt på fosterutviklingen. Fertile kvinner skal derfor unngå å bli gravide under behandling med Paxlovid, og som et sikkerhetstiltak i 7 dager etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet.

Bruk av ritonavir kan redusere effekten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Pasienter som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, skal rådes til å bruke en alternativ prevensjonsmetode eller en barrieremetode i tillegg under behandling med Paxlovid, og i én menstruasjonssyklus etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Paxlovid hos gravide kvinner.

Det ble ikke observert PF-07321332-relatert effekt på føtal morfologi eller embryoføtal levedyktighet, ved noen av dosene testet i studier på embryoføtal utviklingstoksicitet hos rotter og kaniner. Det ble imidlertid observert lavere fostervekt hos kaniner (se pkt. 5.3).

Et stort antall kvinner eksponert for ritonavir under graviditet viser ingen økning i frekvensen av fødselsdefekter sammenlignet med frekvensen observert via populasjonsbaserte overvåkningssystemer for fødselsdefekter.

Dyrestudier med ritonavir har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Paxlovid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre den kliniske tilstanden krever behandling med Paxlovid.

Amming

Det er ingen data på bruk av Paxlovid hos kvinner som ammer.

Det er ukjent om PF-07321332 blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller melk hos dyr, og effekten på nyfødte/spedbarn som ammes, samt effekten på melkeproduksjonen, er også ukjent. Begrensede publiserte data tilsier at ritonavir går over i morsmelk hos mennesker. Det finnes ingen informasjon om effekten av ritonavir på nyfødte/spedbarn som ammes, eller på melkeproduksjonen. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling, og som et sikkerhetstiltak i 7 dager etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) eller ritonavir alene på fertilitet hos mennesker. Både PF-07321332 og ritonavir, testet hver for seg, ga ingen effekter på fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paxlovid forventes å ha ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert under behandling med PF-07321332/ritonavir 300 mg / 100 mg) hver 12. time i 5 dager og i 34 dager etter siste dose var dysgeusi (5,6 %), diaré (3,1 %), hodepine (1,4 %) og oppkast (1,1 %).

Bivirkningstabell

I tabell 2 nedenfor er bivirkningene oppført etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger av Paxlovid

Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi, hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, oppkast

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av overdose med Paxlovid bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Det finnes ingen spesifikk motgift for overdose med Paxlovid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: {gruppe}, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

PF-07321332 er en peptidomimetisk hemmer av SARS-CoV-2 hovedprotease (Mpro), som også kalles 3C-lignende protease (3CLpro) eller nsp5-protease. Hemming av SARS-CoV-2 Mpro gjør proteinet ute av stand til å behandle polyprotein-forløpere, noe som fører til at virusreplikasjon forhindres.

Ritonavir hemmer den CYP3A-medierte metabolismen av PF-07321332 og gir dermed økt plasmakonsentrasjon av PF-07321332.

Antiviral aktivitet

PF-07321332 viste antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2-infeksjon i dNHBE-celler, en primær human lungealveolær epitelcellelinje (EC₅₀-verdi på 61,8 nM og EC₉₀-verdi på 181 nM) etter 3 dagers eksponering for legemidlet. PF-07321332 hadde antiviral aktivitet i cellekulturer (med EC₅₀-verdier i det lave nanomolære området ≤ 3 ganger verdien til USA-WA1/2020) mot SARS-CoV-2-isolater som tilhører alfa- (B.1.1.7), gamma- (P.1), delta- (B.1.617.2), lambda- (C.37), Mu (B.1.621)- og omikron (B.1.1.529)-varianter. Beta (B.1.351)-varianten var den minst følsomme av de testede variantene, med omtrent 3,3 ganger lavere følsomhet enn USA-WA1/2020-isolatet.

Resistens

Det finnes for øyeblikket ingen tilgjengelig informasjon om antiviral resistens hos SARS-CoV-2 mot PF-07321332. Det er ikke fullført kliniske studier eller studier der man evaluerer seleksjon for resistens hos SARS-CoV-2 mot PF-07321332 i cellekulturer. Kun én *in vitro*-studie av resistensseleksjon hos murine hepatittvirus (MHV)-Mpro er tilgjengelig. Den viste 4,4 til 5 ganger redusert følsomhet for PF-07321332 hos muterte virus med 5 mutasjoner (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) i MHV-Mpro etter 10 overføringer til ny cellekultur. Det er ikke kjent om dette har relevans for SARS-CoV-2.

Klinisk effekt

Effekten av Paxlovid er basert på interimanalysen og den støttende endelige analysen av EPIC-HR, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2/3-studie med ikke-sykehusinnlagte, symptomatiske voksne deltakere med laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon. Kvalifiserte deltakere var 18 år og eldre med minst 1 av følgende risikofaktorer for progresjon til alvorlig sykdom: diabetes, overvekt (KMI > 25), kronisk lungesykdom (inkludert astma), kronisk nyresykdom, aktiv røyker, autoimmun sykdom eller immunsuppressiv behandling, kardiovaskulær sykdom, hypertensjon, sigdcellesykdom, nevrologiske utviklingsforstyrrelser, aktiv kreftsykdom, avhengighet av medisinskrelatert teknologi, eller var 60 år eller eldre uansett komorbiditet. Deltakere med covid-19 symptomdebut ≤ 5 dager ble inkludert i studien. Studien ekskluderte personer med tidligere covid-19-infeksjon eller koronavaksinasjon.

Deltakerne ble randomisert (1:1) til å få Paxlovid (PF-07321332 300 mg / ritonavir 100 mg) eller placebo oralt hver 12. time i 5 dager. Det primære effektendepunktet var andelen deltakere med covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak til og med dag 28. Analysen ble utført i det modifiserte intent-to-treat (mITT)-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 3 dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med terapeutisk monoklonalt antistoff mot covid-19 (mAb)), mITT1-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 5 dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med mAb mot covid-19) og mITT2-analysesettet (alle behandlede personer med symptomdebut ≤ 5 dager).

Totalt 2246 deltakere ble randomisert til å få enten Paxlovid eller placebo. Ved baseline var gjennomsnittlig alder 46 år. 13 % av deltakerne var 65 år eller eldre (3 % var 75 år eller eldre). 51 % var menn, 72 % var hvite, 5 % var mørkhudete av afrikansk opprinnelse, 14 % var asiatiske, 45 % var latinamerikanske. 66 % av deltakerne hadde symptomdebut ≤ 3 dager etter oppstart av studiebehandling. 81 % hadde KMI > 25 kg/m² (37 % hadde KMI > 30 kg/m²). 12 % hadde diabetes mellitus; mindre enn 1 % av studiepopulasjonen hadde svekket immunforsvar, 47 % av deltakerne var serologisk negative ved baseline, og 51 % var serologisk positive. Gjennomsnittlig (SD) virusmengde ved baseline var 4,63 log₁₀ kopier/ml (2,87). 26 % av deltakerne hadde en virusmengde ved baseline på > 10⁷ (kopier/ml). 6,2 % av deltakerne fikk eller ble forventet å få terapeutisk behandling med mAb mot covid-19 på randomiseringstidspunktet og ble ekskludert fra mITT- og mITT1-analysene. Den primære SARS-CoV-2 varianten på tvers av begge behandlingsarmene var delta (98 %), hovedsakelig clade 21J (basert på interimanalyse).

Baseline demografi og sykdomskarakteristika ble balansert mellom Paxlovid- og placebogruppene.

Bestemmelsen av primæreffekt var basert på en planlagt interimanalyse hos 774 deltakere i mITT-populasjonen. Estimert risikoreduksjon var -6,3 % med ujustert 95 % KI på (-9,0 %, -3,6 %) og 95 % KI (-10,61 %, -2,02 %) ved justering av multiplisitet. 2-sidet p-verdi var < 0,0001 med 2-sidet signifikansnivå på 0,002.

Tabell 3 viser resultatene for det primære endepunktet i mITT1-analysepopulasjonen for hele datasettet ved studieslutt.

Tabell 3: Effekteresultater hos ikke-sykehusinnlagte voksne med covid-19 som fikk behandling innen 5 dager etter symptomdebut, og som ikke fikk behandling med monoklonalt antistoff mot covid-19 ved baseline (mITT1-analysesett)

	Paxlovid (N = 1039)	Placebo (N = 1046)
Covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak til og med dag 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI), %	-5,62 (-7,21, -4,03)	
Død uansett årsak til og med dag 28, %	0	12 (1,1 %)

Forkortelser: KI = konfidensintervall.

- a. Estimert kumulativ andel av deltakere som ble sykehussinnlagt eller døde innen dag 28, ble beregnet for hver behandlingsgruppe ved bruk av Kaplan-Meier-metoden, der deltakere som ikke ble sykehussinnlagt eller døde innen dag 28, ble sensurert på tidspunktet for studieavslutning.

Den estimerte risikoreduksjonen var -5,8 % med 95 % KI på (7,8 %, 3,8 %) hos deltakere som fikk behandling innen 3 dager etter symptomdebut, og -5,2 % med 95 % KI på (-7,9 %, -2,5 %) i mITT1 undergruppe hos deltakere som fikk behandling > 3 dager fra symptomdebut.

Konsistente resultater ble observert i de endelige mITT- og mITT2-analysepopulasjonene. Totalt 1379 personer ble inkludert i mITT-analysepopulasjonen. Bivirkningsratene var 5/697 (0,72 %) i Paxlovid-gruppen og 44/682 (6,45 %) i placebogruppen.

Tabell 4: Progresjon av covid-19 (sykehussinnleggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med økt risiko for progresjon til alvorlig sykdom; mITT1-analysesett

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Antall pasienter	N = 1039	N = 1046
Serologisk negativ	n = 487	n = 505
Pasienter med sykehussinnleggelse eller død ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	1,47 (0,70, 3,05)	11,71 (9,18, 14,89)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-10,25 (-13,28, -7,21)	
p-verdi	p < 0,0001	
Serologisk positiv	n = 540	n = 528
Pasienter med sykehussinnleggelse eller død ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	0,19 (0,03, 1,31)	1,52 (0,76, 3,02)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-1,34 (-2,45, -0,23)	
p-verdi	p = 0,0180	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; mITT = modifisert intent-to-treat. Alle deltakerne som ble randomisert til å få studielegemiddel, som tok minst 1 dose av studielegemidlet, og som ved baseline ikke fikk eller var forventet å få behandling med monoklonalt antistoff mot covid-19, og ble behandlet ≤ 5 dager etter covid-19-symptomdebut.

Seropositivitet ble definert hvis resultatene var positive i en serologisk immunanalyse spesifikk for vertsansistoffer mot enten S- eller N-virusproteiner.

Forskjellen på prosentandelen i de 2 behandlingsgruppene og dets 95 % konfidensintervall basert på normaltilnærming av dataene, er presentert.

- a. Covid-19-relatert sykehussinnleggelse eller død uansett årsak.

Effektresultater for mITT1 var samsvarende på tvers av undergrupper av deltakere, inkludert alder (≥ 65 år), KMI (KMI > 25 og KMI > 30) og diabetes.

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Paxlovid i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til PF-07321332/ritonavir har blitt studert hos friske deltakere.

Ritonavir administreres sammen med PF-07321332 som en farmakokinetisk forsterker, noe som fører til høyere systemiske konsentrasjoner av PF-07321332.

Ved gjentatt dosering av PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg og 500 mg/100 mg administrert to ganger daglig, ser økningen i systemisk eksponering ved steady-state ut til å være mindre enn doseproporsjonal. Ved administrering av flere doser over 10 dager ble steady-state oppnådd på dag 2 med omtrent 2 ganger akkumulering. Systemisk eksponering på dag 5 var lik dag 10 for alle doser.

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for PF-07321332 C_{max} og AUC_{inf} ved steady-state henholdsvis 2,21 mikrog/ml og 23,01 mikrog*t/ml. Median tid til C_{max} (t_{max}) var 3,00 timer. Den aritmetiske gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden var 6,1 timer.

Etter oral administrering av en enkeltdose PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for ritonavir C_{max} og AUC_{inf} henholdsvis 0,36 mikrog/ml og 3,60 mikrog*t/ml. Median tid til C_{max} (t_{max}) var 3,98 timer. Den aritmetiske gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden var 6,1 timer.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Ved administrering av PF-07321332 som suspensjon og ritonavir-tabletter samtidig med et fettrikt måltid økte eksponeringen for PF-07321332 (cirka 15 % økning i gjennomsnittlig C_{max} og 1,6 % økning i gjennomsnittlig AUC_{last}) i forhold til fastende tilstand.

Distribusjon

Proteinbindingsgraden for PF-07321332 i humant plasma er cirka 69 %.

Proteinbindingsgraden for ritonavir i humant plasma er cirka 98–99 %.

Biotransformasjon

In vitro-studier som vurderte PF-07321332 uten samtidig administrert ritonavir, tyder på at PF-07321332 primært metaboliseres av CYP3A4. PF-07321332 viser ikke reversibel hemming av CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. PF-07321332 er ikke en induktor eller et substrat for andre CYP-enzymmer enn CYP3A som PF-07321332/ritonavir er hemmer av. Administrering av PF-07321332 med ritonavir hemmer metabolismen av PF-07321332. I plasma var den eneste legemiddelrelaterte observerte stoffet uendret PF-07321332. Mindre oksidative metabolitter ble observert i feces og urin.

In vitro-studier med humane levermikrosomer har vist at cytokrom P450 3A (CYP3A) er den isoformen som hovedsakelig er involvert i metabolismen av ritonavir, selv om CYP2D6 også bidrar til dannelsen av oksidasjonsmetabolitten M-2.

Lave doser med ritonavir har vist stor effekt på farmakokinetikken til andre proteasehemmere (og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4), og andre proteasehemmere kan påvirke farmakokinetikken til ritonavir.

Eliminasjon

Den primære eliminasjonsveien for PF-07321332 ved administrering med ritonavir var utskillelse av intakt legemiddel via nyrene. Omtrent 49,6 % og 35,3 % av den administrerte dosen av PF-07321332 300 mg ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. PF-07321332 var den dominerende

legemiddelrelaterte stoffet, med små mengder metabolitter som oppsto fra hydrolysereaksjoner i ekskret. I plasma var det eneste kvantifiserbare legemiddelrelaterte stoffet uendret PF-07321332.

Studier hos mennesker med radioaktivt merket ritonavir viste at ritonavir hovedsakelig elimineres via det hepatobiliære system, da cirka 86 % av merkingen ble gjenfunnet i feces, hvorav en del anses å være uabsorbert ritonavir.

Spesifikke populasjoner

Farmakokinetikken til PF-07321332/ritonavir basert på alder og kjønn har ikke blitt evaluert.

Rase eller etnisitet

Systemisk eksponering hos japanske deltakere var numerisk lavere, men skilte seg ikke klinisk signifikant fra systemisk eksponering hos vestlige deltakere.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med friske forsøkspersoner uten nedsatt nyrefunksjon var C_{max} og AUC for PF-07321332 hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 30 % og 24 % høyere, hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 38 % og 87 % høyere, og hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon henholdsvis 48 % og 204 % høyere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til PF-07321332 hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon, var ikke signifikant forskjellig fra farmakokinetikken hos friske forsøkspersoner uten nedsatt leverfunksjon. Justert geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) for AUC_{inf} og C_{max} for PF-07321332 ved sammenligning av moderat nedsatt leverfunksjon (test) og normal leverfunksjon (referanse), var henholdsvis 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) og 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

PF-07321332/ritonavir er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Interaksjonsstudier utført med PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 var den viktigste bidragsyteren til den oksidative metabolismen av PF-07321332 da PF-07321332 ble testet alene i humane levermikrosomer. Ritonavir hemmer CYP3A og øker plasmakonsentrasjonen av PF-07321332 og andre legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Til tross for samtidig administrering med ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, er det en mulighet for at sterke hemmere og induktorer kan endre farmakokinetikken til PF-07321332.

PF-07321332 viser ikke reversibel hemming av CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 *in vitro* ved klinisk relevante konsentrasjoner. Resultater fra en *in vitro*-studie viste at PF-07321332 kan indusere CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevansen er ukjent. Basert på *in vitro*-data har PF-07321332 et lavt potensial til å hemme BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 og OCT2. Det er potensial for at PF-07321332 hemmer MDR1, MATE1, OCT1 og OATP1B1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført prekliniske sikkerhetsstudier av PF-07321332 i kombinasjon med ritonavir.

PF-07321332

Studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet viste ingen risiko som følge av PF-07321332. Det ble ikke observert bivirkninger i studier på fertilitet og embryoføtal utvikling hos rotter. En studie på drektige kaniner viste en reduksjon i fostervekt i fravær av signifikant maternal toksisitet. Systemisk eksponering (AUC_{24}) hos kaniner ved maksimal dose uten bivirkning på

fostervekten ble estimert til å være cirka 3 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte terapeutisk dosen av Paxlovid

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med PF-07321332.

Ritonavir

Studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering hos dyr viste at lever, retina, skjoldbruskkjertel og nyrer er de viktigste målorganene. Leverforandringene var levercellulære, biliære og fagocytiske og var ledsaget av økte leverenzymverdier. Hyperplasi av retinalt pigmentepitel (RPE) og degenerering av retina ble registrert i alle studier med ritonavir hos gnagere, men forekom ikke hos hund. Ultrastrukturelle tegn antyder at forandringene i retina kan være sekundære til fosfolipidose. Det kunne imidlertid ikke påvises legemiddelrelaterte øyeforandringer i kliniske studier. Alle forandringer i skjoldbruskkjertelen var reversible ved seponering av ritonavir. Kliniske studier har ikke vist klinisk signifikante endringer i skjoldbruskkjertelfunksjonsprøver.

Nyreforandringer, inkludert tubulær degenerasjon, kronisk inflammasjon og proteinuri, ble registrert hos rotter. Dette tolkes som forårsaket av en artsspesifikk, spontan sykdom. Ingen klinisk signifikante nyreforandringer ble påvist i kliniske studier.

Gentoksisitetsstudier viste ingen risiko på grunn av ritonavir. Langvarige karsinogenitetsstudier med ritonavir hos mus og rotter viste tumorigent potensiale for de testede artene, men dette anses å være irrelevant for mennesker. Ritonavir ga ingen effekter på fertilitet hos rotter. Utviklingstoksisitet som ble observert hos rotter (embryoletalitet, redusert fostervekt, forsinket ossifisering og viscerale endringer, inkludert forsinket nedsenking av testikler), forekom hovedsakelig ved doser som var toksiske for morddyret. Utviklingstoksisitet hos kaniner (embryoletalitet, redusert kullstørrelse og redusert fostervekt) forekom ved doser som var toksiske for morddyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

PF-07321332 filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering:

Hydroxypropylcellulose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Polyetylen glykol (E 1521)
Jernoksid, rødt (E 172)

Ritonavir filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Kopovidon
Sorbitanlaurat
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering:
Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Talkum (E 553b)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

1 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterbrett av OPA/Al/PVC-folie med 30 tabletter.

Paxlovid er pakket i esker som inneholder 5 blisterbrett som hvert inneholder én døgndose, totalt 30 tabletter.

Hvert blisterbrett med én døgndose inneholder 4 PF-07321332-tabletter og 2 ritonavir-tabletter til morgen- og kveldsdose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1625/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.