

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxlovid 150 mg + 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje rosa filmdragerad tablett innehåller 150 mg PF-07321332*.

Varje vit filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

* PF-07321332 motsvarar ämnet med det kemiska namnet:

(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)etyl)-3-((2S)-3,3-dimetyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimetyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2-karboxamid.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje rosa 150 mg filmdragerad tablett av PF-07321332 innehåller 176 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

PF-07321332

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, oval, med en ungefärlig storlek på 17,6 mm på längden och 8,6 mm på bredden, präglade med "PFE" på ena sidan och "3CL" på den andra sidan.

Ritonavir

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita till benvita, kapselformade tabletter, med en ungefärlig storlek på 17,1 mm på längden och 9,1 mm på bredden, präglade med "H" på ena sidan och "R9" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paxlovid är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna som inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19 (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 300 mg PF-07321332 (två 150 mg-tabletter) med 100 mg ritonavir (en 100 mg-tablett) som alla tas samtidigt oralt var 12:e timme i 5 dagar. Paxlovid ska administreras så snart som möjligt efter att en diagnos av covid-19 har ställts och inom 5 dagar från symtomdebut. Det rekommenderas att hela 5-dagarsbehandlingen fullföljs även om patienten behöver sjukhusinläggning på grund av svår eller kritisk covid-19 efter att ha påbörjat behandlingen med Paxlovid.

Om patienten glömt att ta en dos av Paxlovid, och det gått mindre än 8 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten ta dosen så snart som möjligt och därefter återuppta ordinarie doseringsschema. Om patienten glömt att ta en dos, och det gått mer än 8 timmar, ska patienten inte ta den glömda dosen, utan istället ta nästa dos vid schemalagd tidpunkt. Patienten ska inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 60 till $<$ 90 ml/min). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR \geq 30 till $<$ 60 ml/min) ska dosen Paxlovid sänkas till PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg var 12:e timme i 5 dagar för att undvika överexponering (denna dosjustering har inte testats kliniskt). Paxlovid bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion [eGFR $<$ 30 ml/min, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD) under hemodialys] (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Särskild uppmärksamhet för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Den dagliga blisterkartan innehåller två separata delar som vardera innehåller två tabletter med PF-07321332 och en tablett med ritonavir motsvarande den dagliga administreringen av standarddosen. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska därför uppmärksammas på det faktum att endast en tablett med PF-07321332 ska tas tillsammans med tabletten med ritonavir var 12:e timme.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Paxlovid är nödvändig för patienter med antingen lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Paxlovid bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Samtidig behandling med ritonavir- eller kobicistat-innehållande regim

Ingen dosjustering av Paxlovid är nödvändig. Patienter som diagnostiserats med infektion med humant immunbristvirus (hiv) eller hepatit C-virus (HCV) och som får ritonavir- eller kobicistat-innehållande regim bör fortsätta sin behandling enligt indikation.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral användning.

PF-07321332 måste administreras samtidigt med ritonavir. Om PF-07321332 inte administreras samtidigt med ritonavir på ett korrekt sätt leder det till att plasmanivåerna av den aktiva substansen inte räcker för att uppnå önskad effekt.

Paxlovid kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas, eftersom inga data finns tillgängliga för närvarande.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda koncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande reaktioner.

Läkemedel som är potenta CYP3A-inducerare där signifikant minskade koncentrationer av PF-07321332/ritonavir i plasma kan vara förknippade med eventuell förlust av virologiskt svar och möjlig resistens.

Paxlovid kan inte sättas in omedelbart efter utsättning av något av följande läkemedel eftersom det tar några dagar för den inducerande effekten av dessa läkemedel (CYP3A-inducerare) att avklinga/försvinna (se avsnitt 4.5).

Läkemedel som anges i listan nedan är en vägledning och ska inte anses vara en uttömmande förteckning över alla läkemedel som är kontraindicerade med Paxlovid.

- Adrenerga alfa-1-receptorblockerare: alfuzosin
- Analgetika: petidin, piroxikam, propoxifen
- Kärilvidgande medel: ranolazin
- Cancerläkemedel: neratinib, venetoklax
- Antiarytmika: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin
- Antibiotika: fusidinsyra, rifampicin
- Antikonvulsiva medel: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Giktmedel: kolkicin
- Antihistaminer: astemizol, terfenadin
- Antipsykotika/neuroleptika: lurasidon, pimozid, klozapin, kvetiapin
- Ergotderivat: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Motilitetsfrämjande medel: cisaprid
- Traditionellt växtbaserat läkemedel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Lipidmodifierande medel:
 - o HMG Co-A-reduktashämmare: lovastatin, simvastatin
 - o Hämmare av mikrosomalt triglyceridtransferprotein (MTTP): lomitapid
- PDE5-hämmare: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativa läkemedel/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för allvarliga biverkningar på grund av interaktioner med andra läkemedel

Insättning av Paxlovid, en CYP3A-hämmare, hos patienter som får läkemedel som metaboliseras av CYP3A eller insättning av läkemedel som metaboliseras av CYP3A hos patienter som redan får Paxlovid kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av CYP3A.

Insättning av läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A kan öka respektive minska koncentrationerna av Paxlovid.

Dessa interaktioner kan leda till:

- Kliniskt signifikanta biverkningar som kan leda till allvarliga, livshotande eller dödliga händelser på grund av högre exponering av samtidiga läkemedel.
- Kliniskt signifikanta biverkningar på grund av högre exponering av Paxlovid.
- Förlust av terapeutisk effekt av Paxlovid och möjlig utveckling av resistens hos viruset.

Se tabell 1 för läkemedel som är kontraindicerade för samtidig användning med PF-07321332/ritonavir och för potentiellt signifikanta interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5). Risker för interaktioner med andra läkemedel ska övervägas före och under behandling med Paxlovid. Samtidiga läkemedel ska granskas under behandling med Paxlovid och patienten ska följas avseende biverkningar förknippade med de samtidiga läkemedlen.

Gravt nedsatt njurfunktion

Inga kliniska data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter med ESRD). Baserat på farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) kan användning av Paxlovid hos

patienter med gravt nedsatt njurfunktion leda till överexponering med potentiell toxicitet. Ingen rekommendation vad gäller dosjustering kunde utarbetas i detta skede i avvaktan på en särskild utredning. Paxlovid bör därför inte användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min, inklusive patienter med ESRD under hemodialys).

Gravt nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska och kliniska data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Paxlovid bör därför inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Levertoxicitet

Förhöjda nivåer av levertransaminaser, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som får ritonavir. Försiktighet bör därför iakttas vid administrering av Paxlovid till patienter med befintliga leversjukdomar, avvikande leverenzymvärden eller hepatit.

Risk för utveckling av humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) resistens

Eftersom PF-07321332 administreras samtidigt med ritonavir kan det finnas en risk för utveckling av hiv-1-resistens mot hiv-proteashämmare hos individer med okontrollerad eller odiagnostiserad hiv-1-infektion.

Hjälpämnen

PF-07321332 innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

PF-07321332- och ritonavirtablettorna innehåller var för sig mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) är en hämmare av CYP3A och kan öka plasmakoncentrationer av läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A. Läkemedel som i hög grad metaboliseras av CYP3A och har hög förstapassagemetabolism verkar vara de vars exponering ökar mest vid samtidig administrering av PF-07321332/ritonavir. Därför är samtidig administrering av PF-07321332/ritonavir och läkemedel som är starkt beroende av CYP3A för clearance och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är förknippade med allvarliga och/eller livshotande händelser kontraindicerad (se tabell 1).

Ritonavir har en hög affinitet för flera cytokrom (CYP) P450-isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir har också en hög affinitet för P-glykoprotein (P-gp) och kan hämma detta transportprotein. Ritonavir kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 och därmed öka biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras via dessa vägar och kan därmed resultera i minskad systemisk exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Samtidig administrering av andra CYP3A4-substrat som kan leda till potentiellt signifikant interaktion (se tabell 1) ska endast övervägas om fördelarna överväger riskerna.

PF-07321332 och ritonavir är CYP3A-substrat. Därför kan läkemedel som inducerar CYP3A minska koncentrationen av PF-07321332 och ritonavir i plasma och minska den terapeutiska effekten av Paxlovid.

Som en konservativ åtgärd, bör de läkemedelsinteraktioner som hänför sig till ritonavir som används vid kronisk hiv-infektion (600 mg två gånger dagligen när det ursprungligen användes som ett antiretroviralt medel och 100 mg två gånger dagligen som för närvarande används som en

farmakokinetisk förstärkare med antiretrovirala medel) gälla för Paxlovid. Framtida undersökningar kan göra det möjligt att justera rekommendationerna relaterade till läkemedelsinteraktioner till behandlingstiden på 5 dagar för Paxlovid.

Läkemedel som anges i tabell 1 är en vägledning och ska inte anses vara en uttömmande förteckning över alla läkemedel som är kontraindicerade eller kan interagera med PF-07321332/ritonavir.

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
Adrenerga alfa-1-receptorblockerare	↑Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin kan leda till svår hypotension och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Amfetaminderivat	↑Amfetamin	Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel hämmar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas det öka koncentrationerna av amfetamin och dess derivat. Noggrann övervakning av biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med Paxlovid.
Analgetika	↑Buprenorfin (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorfin (33 %, 108 %)	Ökningarna av plasmanivåer av buprenorfin och dess aktiva metabolit ledde inte till någon klinisk signifikant farmakodynamisk förändring i en grupp av opioidtoleranta patienter. Dosjustering av buprenorfin är därför troligen inte nödvändigt då dessa ges tillsammans.
	↑Petidin, ↑Piroxikam, ↑Propoxifen	Ökade plasmakoncentrationer av norpetidin, piroxikam och propoxifen kan leda till allvarlig andningsdepression eller hematologiska avvikelser och är därför kontraindicerade (se avsnitt 4.3).
	↑Fentanyl	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas det öka plasmakoncentrationer av fentanyl. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar (inklusive andningsdepression) rekommenderas när fentanyl ges samtidigt med ritonavir.
	↓Metadon (36 %, 38 %)	Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare på grund av inducering av glukuronidering. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.
	↓Morfin	Morfinnivåer kan minska på grund av inducering av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		farmakokinetisk förstärkare.
Kärlvidgande medel	↑Ranolazin	På grund av CYP3A-hämningen orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av ranolazin öka. Samtidig administrering med ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Antiarytmika	↑Amiodaron, ↑Bepridil, ↑Dronedaron, ↑Enkainid, ↑Flekainid, ↑Propafenon, ↑Kinidin ↑Digoxin	Ritonavir som ges samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon och kinidin och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoproteinmedierat utflöde av digoxin då ritonavir doseras som en farmakokinetisk förstärkare.
Antiastmatiska läkemedel	↓Teofyllin (43 %, 32 %)	En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, på grund av inducering av CYP1A2.
Cancerläkemedel	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamid	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och C _{max} beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Samtidig administrering av afatinib och Paxlovid ska ske med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska övervakas. Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciclib och Paxlovid ska undvikas. Om administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för rekommendationer om dosjustering. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska övervakas. Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av PF-07321332/ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan serumkoncentrationer av apalutamid öka vid samtidig administrering av ritonavir, vilket kan leda till allvarliga biverkningar

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	<p>↑Ceritinib</p> <p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinkristin, ↑Vinblastin</p> <p>↑Enkorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p>	<p>inklusive kramper. Samtidig användning av Paxlovid och apalutamid rekommenderas inte.</p> <p>Serumkoncentrationerna av ceritinib kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med Paxlovid ska ske med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för rekommendationer om dosjustering. Biverkningar förknippade med ceritinib ska övervakas.</p> <p>Serumkoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ritonavir, vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar.</p> <p>Serumkoncentrationer av enkorafenib kan öka vid samtidig administrering med ritonavir, vilket kan öka risken för toxicitet inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och ritonavir ska undvikas. Om nyttan bedöms överväga risken och ritonavir måste användas, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.</p> <p>Samtidig administrering av fostamatinib med ritonavir kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.</p> <p>Serumkoncentrationerna av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir som resulterar i ökad risk för toxicitet, inklusive risk för tumörllyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ritonavir ska undvikas. Om nyttan bedöms överväga risken och ritonavir måste användas, så ska ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten ska noga monitoreras för eventuell toxicitet.</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	<p>↑Neratinib</p> <p>↑Venetoklax</p>	<p>Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med Paxlovid är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).</p> <p>Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under upptrappningsfasen och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som avslutat upptrappningsfasen och står på en stabil dos venetoklax ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % när det används med starka CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisningar).</p>
Antikoagulantia	<p>↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)</p> <p>↑Vorapaxar</p> <p>Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)</p>	<p>Hämning av CYP3A och P-glykoprotein leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban som kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av ritonavir till patienter som får rivaroxaban.</p> <p>Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaxar med Paxlovid rekommenderas inte (se produktresumén för vorapaxar).</p> <p>Inducering av CYP1A2 och CYP2C9 leder till sänkta nivåer av R-warfarin medan liten farmakokinetisk effekt märks på S-warfarin då de administreras tillsammans med ritonavir. Sänkta nivåer R-warfarin kan leda till minskad antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir.</p>
Antikonvulsiva medel	Karbamazepin, Fenobarbital, Fenytoin	Karbamazepin, fenobarbital och fenotoin är starka CYP3A4-inducerare och detta kan leda till en minskad exponering av PF-07321332 och ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Samtidig användning av karbamazepin, fenobarbital

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	<p>↓Divalproex, Lamotrigin, Fenytoin</p>	<p>och fenytoin med Paxlovid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationerna av antikonvulsiva läkemedel. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir. Fenytoin kan sänka serumnivåer av ritonavir.</p>
Antidepressiva läkemedel	<p>↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin</p> <p>↑Desipramin (145 %, 22 %)</p>	<p>Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och förväntas som ett resultat öka koncentrationerna av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).</p> <p>AUC och C_{max} av 2-hydroximetaboliten minskade med 15 % respektive 67 %. Dosminskning av desipramin rekommenderas vid samtidig administrering med ritonavir.</p>
Giktmedel	<p>↑Kolkicin</p>	<p>Koncentrationen av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering med ritonavir. Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kolkicin och ritonavir (hämmning av CYP3A4 och P-glykoprotein). Samtidig användning av kolkicin med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>
Antihistaminer	<p>↑Astemizol, ↑Terfenadin</p> <p>↑Fexofenadin</p>	<p>Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin, vilket ökar risken för allvarliga arytmier orsakade av dessa läkemedel. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir, doserat som farmakokinetisk förstärkare, kan modifiera P-glykoproteinmedierat utflöde av fexofenadin vilket resulterar i ökade</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Loratadin	<p>koncentrationer av fexofenadin.</p> <p>Ritonavir, doserat som farmakokinetisk förstärkare, hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.</p>
Antiinfektiva medel	<p>↑Rifabutin (4-faldig, 2,5-faldig), ↑25-<i>O</i>-desacetylriofabutinmetabolit (38-faldig, 16-faldig)</p> <p>↓Vorikonazol (39 %, 24 %)</p> <p>↑Ketokonazol (3,4-faldig, 55 %)</p> <p>↑Itrakonazol^a, ↑Erytromycin</p> <p>↓Atovakvon</p> <p>↑Bedakilin</p>	<p>På grund av kraftigt förhöjd AUC för rifabutin kan det vara lämpligt att minska dosen rifabutin till 150 mg 3 gånger per vecka när de administreras samtidigt med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.</p> <p>Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare ska undvikas såvida inte en bedömning av nyttan/risken för patienten motiverar användningen av vorikonazol.</p> <p>Ritonavir hämmar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. På grund av en ökad förekomst av gastrointestinala- och leverbiverkningar, bör en dosminskning av ketokonazol övervägas när det ges samtidigt med ritonavir.</p> <p>Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av itrakonazol och erytromycin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itrakonazol ges samtidigt med ritonavir.</p> <p>Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare inducerar glukuronidering och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakvon administreras samtidigt med ritonavir.</p> <p>Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. På grund av risken för bedakilin-relaterade biverkningar ska samtidig administrering undvikas. Om nyttan överväger risken</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	<p>Delamanid</p> <p>↑Klaritromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH klaritromycinmetabolit (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfametoxazol/Trimetoprim</p> <p>↑ Fusidinsyra</p> <p>Rifampicin</p>	<p>måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och övervakning av transaminaser rekommenderas (se produktresumén för bedakilin).</p> <p>Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en läkemedelsinteraktionsstudie med friska frivilliga, med 100 mg delamanid två gånger dagligen och 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 14 dagar ökade exponeringen för delamanidmetaboliten DM-6705 med 30 %. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risken för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).</p> <p>På grund av klaritromycins stora terapeutiska fönster bör ingen dosminskning vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycindoser större än 1 g per dag ska inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare. För patienter med nedsatt njurfunktion bör en dosminskning av klaritromycin övervägas. För patienter med kreatininclearance 30–60 ml/min ska dosen minskas med 50 %, för patienter med kreatininclearance mindre än 30 ml/min ska dosen minskas med 75 %.</p> <p>Dosändring av sulfametoxazole/trimetoprim under samtidig ritonavirbehandling är inte nödvändigt.</p> <p>Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av både fusidinsyra och ritonavir och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Rifampicin är en stark CYP3A4-</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		inducerare, detta kan leda till en minskad exponering av PF-07321332/ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Samtidig användning av rifampicin med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Hiv-läkemedel	<p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maravirok (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>En högre frekvens av biverkningar (t.ex. yrsel, illamående, parestesi) och avvikelser i laboratorievärden (förhöjda leverenzymmer) har observerats då efavirenz administreras samtidigt med ritonavir.</p> <p>Ritonavir ökar serumnivåerna av maravirok som ett resultat av CYP3A-inhibering. Maravirok kan ges tillsammans med ritonavir för att öka exponeringen av maravirok. För ytterligare information, se produktresumén för maravirok.</p> <p>Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i en mindre sänkning av raltegravirnivåerna.</p> <p>Ritonavir kan inducera glukuronidering av zidovudin, vilket kan resultera i något sänkta nivåer av zidovudin. Dosändring bör inte vara nödvändig.</p>
Hepatit C-läkemedel	↑Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av ritonavirs hämning av P-gp, BCRP och OATP1B. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Paxlovid rekommenderas inte på grund av en ökad risk för ALAT-förhöjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.
Antipsykotika	<p>↑Klozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Tioridazin</p> <p>↑Lurasidon</p>	<p>Samtidig administrering med ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av klozapin eller pimozid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Ritonavir hämmar troligen CYP2D6 och förväntas därmed öka koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir som ett antiretroviralt läkemedel.</p> <p>På grund av CYP3A-inhibering orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av lurasidon öka. Samtidig administrering</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Kvetiapin	med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). På grund av CYP3A-inhibering av ritonavir förväntas koncentrationen av kvetiapin öka. Samtidig administrering med Paxlovid och kvetiapin är kontraindicerat eftersom kvetiapin-relaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).
β2-agonist (långtidsverkande)	↑Salmeterol	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas en synbar ökning i plasmakoncentrationer av salmeterol. Därför rekommenderas inte samtidig användning.
Kalciumflödeshämmare	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Nifedipin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat höja plasmakoncentrationerna av kalciumflödeshämmare. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.
Endotelinantagonister	↑Bosentan ↑Riociguat	Samtidig administrering av bosentan och ritonavir kan öka den maximala koncentrationen (C _{max}) av bosentan vid steady state och AUC. Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat med Paxlovid rekommenderas inte (se produktresumén för riociguat).
Ergotderivat	↑Dihydroergotamin, ↑Ergonovin, ↑Ergotamin, ↑Metylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av ergotderivat och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Motilitetsfrämjande medel	↑Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid, vilket ökar risken för allvarliga arytmier orsakade av detta läkemedel. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Traditionellt växtbaserat läkemedel	Johannesört	Traditionellt växtbaserat läkemedel som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter av PF-07321332 och ritonavir. Samtidig användning med Paxlovid är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
HMG-CoA-reduktashämmare	↑Atorvastatin, Fluvastatin,	HMG-CoA-reduktashämmare vilka i hög grad är beroende av CYP3A-metabolism,

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan göra patienter känsligare för myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med ritonavir kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A för metabolism. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Mekanismen för denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel ska de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte CYP3A-beroende och interaktioner med ritonavir förväntas inte. Om behandling med en HMG-CoA-reduktashämmare är indikerad rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.
Hormonella preventivmedel	↓Etinylestradiol (40 %, 32 %)	På grund av minskade etinylestradiolkoncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig användning av ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Ritonavir kan troligen förändra blödningsprofilen i livmodern och minska effekten av preventivmedel som innehåller östrogen.
Immunsuppressiva medel	↑Cyklosporin, ↑Takrolimus, ↑Everolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av ciklosporin, takrolimus eller everolimus. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.
Lipidmodifierande medel	↑Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid, med starka hämmare ökar

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
		exponering cirka 27 gånger. På grund av CYP3A-hämning av ritonavir förväntas koncentrationerna av lomitapid öka. Samtidig användning av Paxlovid med lomitapid är kontraindicerat (se förskrivarinformation för lomitapid) (se avsnitt 4.3).
Fosfodiesterashämmare (PDE5)	<p>↑Avanafil (13-faldig, 2,4-faldig)</p> <p>↑Sildenafil (11-faldig, 4-faldig)</p> <p>↑Tadalafil (124 %, ↔)</p> <p>↑Vardenafil (49-faldig, 13-faldig)</p>	<p>Samtidig användning av avanafil tillsammans med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig användning av sildenafil, för behandling av erektil dysfunktion, tillsammans med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare ska ske med försiktighet och sildenafildoser får aldrig överstiga 25 mg under 48 timmar. Samtidig användning av sildenafil tillsammans med Paxlovid är kontraindicerat hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare ska ske med försiktighet och med minskade doser på högst 10 mg tadalafil var 72:a timme samt med ökad övervakning av biverkningar.</p> <p>Samtidig användning av vardenafil tillsammans med Paxlovid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>
Sedativa läkemedel/hypnotika	<p>↑Klorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam</p> <p>↑Oralt och parenteralt Midazolam</p>	<p>Samtidig administrering med ritonavir ökar troligen plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Midazolam metaboliseras nästan uteslutande av CYP3A4. Samtidig administrering med Paxlovid kan orsaka en stor koncentrationsökning av midazolam. Plasmakoncentrationerna av midazolam förväntas vara signifikant högre när midazolam ges oralt. Därför ska Paxlovid inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3) och samtidig</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	<p>↑Triazolam (> 20-faldig, 87 %)</p> <p>↓Petidin (62 %, 59 %), ↑Norpetidinmetabolit (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5-faldig, ↔)</p> <p>↑Buspiron</p>	<p>administrering av Paxlovid med parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare visar på en möjlig 3- till 4-faldig ökning i plasmanivåer av midazolam. Om Paxlovid ges samtidigt med parenteralt midazolam, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilken kan säkerställa noggrann övervakning och lämplig medicinsk åtgärd vid andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, särskilt om mer än en engångsdos midazolam administreras.</p> <p>Samtidig administrering med ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av triazolam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Användningen av petidin och ritonavir är kontraindicerad på grund av de ökade koncentrationerna av metaboliten norpetidin, som har både analgetisk och stimulerande effekt på centrala nervsystemet. Förhöjda norpetidinkoncentrationer kan öka risken för biverkningar i centrala nervsystemet (t.ex. epilepsiliknande kramper), se avsnitt 4.3.</p> <p>Metabolismen av alprazolam hämmas efter introduktion av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.</p> <p>Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat höja plasmakoncentrationen av buspiron. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när buspiron ges samtidigt med ritonavir.</p>
Sömnmedel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem och ritonavir kan administreras samtidigt med noggrann övervakning av

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} - förändring)	Kliniska kommentarer
Rökavvänjningsmedel	↓Bupropion (22 %, 21 %)	<p>överdrivna sedativa effekter.</p> <p>Bupropion metaboliseras i huvudsak av CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion tillsammans med upprepade doser av ritonavir förväntas sänka bupropionnivåerna. Dessa effekter tros bero på inducering av bupropionmetabolismen. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 <i>in vitro</i> ska den rekommenderade dosen bupropion ändå inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir, fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket tyder på att minskning av bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän flera dagar efter initiering av samtidig administrering med ritonavir.</p>
Steroider	<p>Inhalerat, injicerat eller intranasalt flutikasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon</p> <p>↑Dexametason</p>	<p>Systemiska effekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression (kortisolnivåer i plasma noterades ha minskat med 86 %) har rapporterats hos patienter som får ritonavir och inhalerat eller intranasalt flutikasonpropionat. Liknande effekter kan även uppstå med andra kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A, t.ex. budesonid och triamcinolon. Samtidig användning av ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare och dessa glukokortikoider rekommenderas följaktligen inte, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger riskerna för systemiska effekter av kortikosteroiderna. En dosminskning av glukokortikoiden bör övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Därutöver kan progressiv dosminskning under en längre tid krävas vid utsättande av glukokortikoider.</p> <p>Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av</p>

Tabell 1: Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen (AUC-förändring, C _{max} -förändring)	Kliniska kommentarer
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	dexametason. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med ritonavir. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då prednisolon administreras samtidigt med ritonavir. AUC för metaboliten prednisolon ökade med 37 % och 28 % efter 4 respektive 14 dagar för ritonavir.
Tyreoideahormon, substitutionsbehandling	Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan läkemedel som innehåller ritonavir och levotyroxin rapporterats. Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad ritonavirbehandling.

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; AUC = arean under kurvan.

Andra läkemedels effekt på PF-07321332

Samtidig administrering av multipla orala 200 mg-doser itrakonazol ökade AUC_{tau} och C_{max} för PF-07321332. Kvoterna för de justerade geometriska medelvärdena (90 % KI) för AUC_{tau} och C_{max} för PF-07321332 var 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) respektive 118,57 % (112,50 %, 124,97 %), när PF-07321332/ritonavir administrerades samtidigt med multipla doser itrakonazol jämfört med när PF-07321332/ritonavir administrerades ensamma.

Samtidig administrering av multipla orala 300 mg-doser karbamazepin minskade AUC_{inf} och C_{max} för PF-07321332. Kvoterna för de justerade geometriska medelvärdena (90 % KI) för AUC_{inf} och C_{max} för PF-07321332 var 44,50 % (90 % KI: 33,77 %, 58,65 %) respektive 56,82 % (90 % KI: 47,04 %, 68,62 %), efter att PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg hade administrerats samtidigt med multipla orala doser karbamazepin jämfört med när PF-07321332/ritonavir administrerades ensamma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga data från användningen av Paxlovid i gravida kvinnor som gör det möjligt att bedöma den läkemedelsrelaterade risken för skadliga effekter på utvecklingen. Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under behandling med Paxlovid och, som en försiktighetsåtgärd, i 7 dagar efter fullföljd behandling med Paxlovid.

Användning av ritonavir kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel. Patienter som använder kombinerade hormonella preventivmedel ska rådas att använda en annan effektiv preventivmetod eller en barriärpreventivmetod som tillägg under behandling med Paxlovid och under en menstruationscykel efter avslutad behandling med Paxlovid (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Paxlovid i gravida kvinnor.

Inga PF-07321332-relaterade effekter på fostermorfologi eller embryofetal livsduglighet observerades vid någon dos som testats på råtta eller kanin i studier av embryofetal utvecklingstoxicitet även om lägre fostervikt observerades hos kanin (se avsnitt 5.3).

Ett stort antal kvinnor som exponerats för ritonavir under graviditeten indikerar ingen ökning av förekomsten av missbildningar jämfört med förekomsten som observerats i populationsbaserade system för missbildningsövervakning.

Djurdata med ritonavir har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Paxlovid rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte det kliniska tillståndet kräver behandling med Paxlovid.

Amning

Det finns inga data om användningen av Paxlovid i ammande kvinnor.

Det är okänt om PF-07321332 finns i mjölk hos människa eller djur. Effekten på det ammade spädbarnet och på mjölkproduktionen är också okänd. Enligt begränsade publicerade data kan ritonavir påvisas i bröstmjölk. Det finns ingen information om effekterna av ritonavir på det ammade spädbarnet eller på mjölkproduktionen. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling, och som en försiktighetsåtgärd, i 7 dagar efter fullföljd behandling med Paxlovid.

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av Paxlovid (PF-07321332 och ritonavir) eller ritonavir ensamt på fertilitet. Varken PF-07321332 eller ritonavir, testade separat, gav några effekter på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paxlovid förväntas inte ha någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandling med Paxlovid (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) var 12:e timme i 5 dagar och under 34 dagar efter den sista dosen var dysgeusi (5,6 %), diarré (3,1 %), huvudvärk (1,4 %) och kräkningar (1,1 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna i tabell 2 redovisas nedan per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar med Paxlovid

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Dysgeusi, huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: {grupp}, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

Verkningsmekanism

PF-07321332 är en peptidomimetisk hämmare av SARS-CoV-2-huvudproteas (Mpro), även kallat 3C-liknande proteas (3CLpro) eller nsp5-proteas. Hämmning av SARS-CoV-2 Mpro medför att proteinet inte kan bearbeta polyproteinprekursorer vilket förhindrar virusreplikation.

Ritonavir hämmar den CYP3A-medierade metabolismen av PF-07321332, vilket ger ökade koncentrationer av PF-07321332 i plasma.

Antiviral aktivitet

PF-07321332 uppvisade antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2-infektion av dNHBE-celler, en primär human lungalveolär epitelcellslinje (EC₅₀-värde på 61,8 nM och EC₉₀-värde på 181 nM) efter 3 dagars läkemedelsexponering. PF-07321332 hade antiviral aktivitet i cellkultur (med EC₅₀-värden i det låga nanomolära intervallet ≤ 3-faldigt i förhållande till USA-WA1/2020) mot SARS-CoV-2-isolat som tillhör varianterna Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) och Omikron (B.1.1.529). Beta-varianten (B.1.351) var den minst känsliga testade varianten med ungefär 3.3-faldigt reducerad känslighet jämfört med isolatet USA-WA1/2020.

Resistens

Ingen information om antiviral resistens finns för närvarande tillgänglig för PF-07321332 med SARS-CoV-2. Studier för att utvärdera urval av resistens mot PF-07321332 med SARS-CoV-2 i cellodling och kliniska studier har inte slutförts. Endast *in vitro*-resistensselektionsstudie med murint hepatitvirus (MHV)- Mpro är tillgänglig. Den visade en 4,4- till 5-faldig minskning av PF-07321332-känsligheten mot mutanta virus med 5 mutationer (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) i MHV-Mpro efter 10 passager i cellkultur. Relevansen för detta för SARS-CoV-2 är inte känd.

Klinisk effekt

Effekten av Paxlovid är baserad på interimanalysen och den stödande slutanalysen av EPIC-HR, en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 2/fas 3-studie på ej sjukhusinlagda symtomatiska vuxna deltagare med laboratoriebekräftad diagnos på SARS-CoV-2-infektion. Lämpliga deltagare var 18 år eller äldre med minst 1 av följande riskfaktorer för progression till allvarlig

sjukdom: diabetes, övervikt (BMI > 25), kronisk lungsjukdom (inklusive astma), kronisk njursjukdom, nuvarande rökare, immunsuppressiv sjukdom eller immunsuppressiv behandling, hjärt-kärlsjukdom, hypertoni, sicklecellanemi, störningar i den neurologiska utvecklingen, aktiv cancer, medicinskt relaterat teknikberoende eller var 60 år eller äldre oavsett komorbiditet. Deltagare med covid-19-symtomdebut ≤ 5 dagar inkluderades i studien. Studien exkluderade personer med tidigare covid-19-infektion eller -vaccination.

Deltagarna randomiserades (1:1) till att få Paxlovid (PF-07321332 300 mg/ritonavir 100 mg) eller placebo oralt var 12:e timme i 5 dagar. Det primära effektmåttet var andelen deltagare med covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag 28. Analysen utfördes i den modifierade "intent-to-treat"-analysuppsättningen (mITT) (alla behandlade forskningspersoner med symtomdebut ≤ 3 dagar som inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19), mITT1-analysuppsättningen (alla behandlade forskningspersoner med symtomdebut ≤ 5 dagar som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19) och mITT2-analysuppsättningen (alla behandlade forskningspersoner med symtomdebut ≤ 5 dagar).

Totalt 2 246 deltagare randomiserades till att få antingen Paxlovid eller placebo. Vid baslinjen var den genomsnittliga åldern 46 år varav 13 % av deltagarna var 65 år eller äldre (3 % var 75 år eller äldre). 51 % var män. 72 % var vita, 5 % var av afrikansk härkomst och 14 % var av asiatiskt ursprung, 45 % var av latinamerikanskt ursprung. 66 % av deltagarna hade symtomdebut ≤ 3 dagar efter påbörjad studiebehandling. 81 % hade ett BMI > 25 kg/m² (37 % ett BMI > 30 kg/m²); 12 % hade diabetes mellitus, mindre än 1 % av studiepopulationen hade immunbrist, 47 % av deltagarna var serologiskt negativa vid baslinjen och 51 % var serologiskt positiva. Den genomsnittliga (SD) virusmängden vid baslinjen var 4,63 log₁₀ kopior/ml (2,87). 26 % av deltagarna hade en virusmängd vid baslinjen på > 10⁷ (kopior/ml) och 6,2 % av deltagarna antingen fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 vid tidpunkten för randomisering och uteslöts från mITT- och mITT1-analyserna. Den primära SARS-CoV-2-varianten i båda behandlingsarmarna var Delta (98 %), mestadels clade 21J (baserat på interimanalysen).

Demografiska och sjukdomskaraktäristika var balanserade mellan Paxlovid- och placebogrupperna.

Bestämning av den primära effekten baserades på en planerad interimanalys av 774 forskningspersoner i mITT-populationen. Den uppskattade riskreduktionen var -6,3 % med ett icke justerat 95 % KI på (-9,0 %; -3,6 %) och ett 95 % KI på (-10,61 %; -2,02 %) vid justering för multiplicitet. Det 2-sidiga p-värdet var <0,0001 med en 2-sidig signifikansnivå på 0,002.

I tabell 3 visas resultaten för det primära effektmåttet i mITT1-analyspopulationen för hela datasetet vid studiens slutförande.

Tabell 3: Effektergebnat avseende ej sjukhusinlagda vuxna med covid-19 som fått läkemedlet inom 5 dagar från symtomdebut och som inte fått monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 vid baslinjen (mITT1-analysuppsättningen)

	Paxlovid (N = 1 039)	Placebo (N = 1 046)
Covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller dödsfall oavsett orsak till och med dag 28		
n (%)	8 (0,8 %)	66 (6,3 %)
Minskning i förhållande till placebo ^a [95 % KI], %	-5,62 (-7,21; -4,03)	
Total mortalitet till och med dag 28, %	0	12 (1,1 %)

Förkortningar: KI = konfidensintervall.

- Den uppskattade kumulativa andelen deltagare som lagts in på sjukhus eller avlidit fram till och med dag 28 beräknades för varje behandlingsgrupp med Kaplan-Meier-metoden, där forskningspersoner som inte lagts in på sjukhus eller dött till och med dag 28 ströks när de avbröt studien.

Den uppskattade riskreduktionen var -5,8 % med 95 % KI på (-7,8 %; -3,8 %) hos deltagare som doserades inom 3 dagar från symtomdebut och -5,2 % med 95 % KI på (-7,9 %; -2,5 %) i mITT1 undergrupp av deltagare doserade > 3 dagar från symtomdebut.

Konsekventa resultat sågs i den slutliga mITT- och mITT2-analyspopulationerna. Totalt inkluderades 1 379 forskningspersoner i mITT-analyspopulationen. Frekvensen sjukhusinläggning eller död var 5/697 (0,72 %) i Paxlovid-gruppen och 44/682 (6,45 %) i placebogruppen.

Tabell 4: Progression av covid-19 (sjukhusinläggning eller död) till och med dag 28 hos symtomatiska vuxna med ökad risk för progression till svår sjukdom; mITT1-analyssetet

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Antal patienter	N=1 039	N=1 046
Serologiskt negativa	n=487	n=505
Patienter inlagda på sjukhus eller avlidna ^a (%)	7 (1,4 %)	58 (11,5 %)
Beräknad andel över 28 dagar [95 % KI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Minskning jämfört med placebo [95 % KI]	-10,25 (-13,28; -7,21)	
p-värde	p<0,0001	
Serologiskt positiva	n=540	n=528
Patienter inlagda på sjukhus eller avlidna ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Beräknad andel över 28 dagar [95 % KI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Minskning jämfört med placebo [95 % KI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	
p-värde	p=0,0180	

Förkortningar: KI=konfidensintervall; mITT=modifierad intent-to-treat. Alla deltagare som randomiserats till att få studieläkemedel, som tog minst 1 dos av studieläkemedlet, som vid baslinjen inte fick eller förväntades få terapeutisk monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 och som behandlades ≤ 5 dagar efter debut av symtom på covid-19.

Seropositivitet definierades om resultaten var positiva i en serologisk immunanalys specifik för antikroppar mot antingen S- eller N-virusproteiner.

Skillnaden mellan proportionerna i de två behandlingsgrupperna och dess 95 % konfidensintervall baserat på normal approximation av data presenteras.

a. Covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död oavsett orsak.

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

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Paxlovid för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för PF-07321332/ritonavir har studerats hos friska deltagare.

Ritonavir administreras med PF-07321332 som en farmakokinetisk förstärkare vilket leder till högre systemiska koncentrationer av PF-07321332.

Vid upprepad dosering av PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg och 500 mg/100 mg administrerat två gånger dagligen förefaller ökningen av den systemiska exponeringen vid steady-state vara mindre än dosproportionell. Vid multipel dosering under 10 dagar uppnåddes steady-state på

dag 2 med cirka 2-faldig ackumulering. Den systemiska exponeringen på dag 5 var likartad den på dag 10 för alla doser.

Absorption

Efter oral administrering av en enkeldos PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriska medelvärdet för C_{max} och AUC_{inf} för PF-07321332 vid steady-state 2,21 $\mu\text{g/ml}$ respektive 23,01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medianvärdet för tid till C_{max} (T_{max}) var 3,00 timmar. Det aritmetiska medelvärdet för terminal halveringstid var 6,1 timmar.

Efter oral administrering av en enkeldos PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriska medelvärdet för C_{max} och AUC_{inf} för ritonavir 0,36 $\mu\text{g/ml}$ respektive 3,60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Medianvärdet för tid till C_{max} (T_{max}) var 3,98 timmar. Det aritmetiska medelvärdet för terminal halveringstid var 6,1 timmar.

Effekt av mat på oral absorption

Vid administrering av en suspension av PF-07321332 och ritonavirtabletter tillsammans med en fettrik måltid ökade exponeringen av PF-07321332 måttligt (cirka 15 % ökning av genomsnittlig C_{max} och 1,6 % ökning av genomsnittlig AUC_{last}) jämfört med dosering på fastande mage.

Distribution

Proteinbindningen av PF-07321332 i human plasma är cirka 69 %.

Proteinbindningen av ritonavir i human plasma är cirka 98–99 %.

Metabolism

In vitro-studier som har utvärderat PF-07321332 utan samtidigt ritonavir tyder på att PF-07321332 primärt metaboliseras av CYP3A4. PF-07321332 hämmar inte CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 reversibelt *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. PF-07321332 är inte en inducerare av eller ett substrat för andra CYP-enzymen än CYP3A för vilket PF-07321332/ritonavir är en hämmare. Administrering av PF-07321332 med ritonavir hämmar metabolismen av PF-07321332. Den enda läkemedelsrelaterade företeelsen som observerades i plasma var oförändrat PF-07321332. Mindre oxidativa metaboliter observerades i feces och urin.

In vitro-studier med humana levermikrosomer har visat att cytokrom P450 3A (CYP3A) är den viktigaste isoform som är involverad i ritonavirmetabolism, även om CYP2D6 också bidrar till bildandet av oxidationsmetaboliten M-2.

Låga doser av ritonavir påverkar farmakokinetiken för andra proteashämmare (och andra produkter som metaboliseras av CYP3A4) kraftigt, och andra proteashämmare kan påverka farmakokinetiken för ritonavir.

Eliminering

Den primära elimineringsvägen för PF-07321332 vid administrering med ritonavir var renal utsöndring av intakt läkemedel. Cirka 49,6 % och 35,3 % av den administrerade dosen PF-07321332 300 mg återfanns i urin respektive feces. PF-07321332 var den dominerande läkemedelsrelaterade företeelsen med små mängder av metaboliter bildade genom hydrolysreaktioner i exkret. Den enda kvantifierbara läkemedelsrelaterade företeelsen i plasma var oförändrat PF-07321332.

Studier på människa med radiomärkt ritonavir visade att ritonavir primärt elimineras via lever och gallvägar. Cirka 86 % av radiomärkningen återfanns i avföring, varav en del förmodas vara oabsorberat ritonavir.

Specifika populationer

Farmakokinetiken för PF-07321332/ritonavir baserad på ålder och kön har inte fastställts.

Härkomst eller etniska grupper

Hos japanska deltagare var den systemiska exponeringen numeriskt lägre men utan kliniskt meningsfull skillnad jämfört med deltagare från västvärlden.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt njurfunktion var C_{max} och AUC för PF-07321332 hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion 30 % respektive 24 % högre, hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion 38 % respektive 87 % högre och hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion 48 % respektive 204 % högre.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Jämfört med friska kontroller utan nedsatt leverfunktion var farmakokinetiken för PF-07321332 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion inte signifikant annorlunda. Den justerade geometriska medelkvoten (90 % KI) för AUC_{inf} och C_{max} för PF-07321332 som jämförde måttligt nedsatt leverfunktion (test) med normal leverfunktion (referens) var 98,78 % (70,65 %, 138,12 %) respektive 101,96 % (74,20 %, 140,11 %).

PF-07321332/ritonavir har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Interaktionsstudier utförda med PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 var den viktigaste bidragande faktorn till oxidativ metabolism av PF-07321332 när enbart PF-07321332 testades i humana levermikrosomer. Ritonavir är en hämmare av CYP3A och ökar plasmakoncentrationer av PF-07321332 och andra läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A. Trots samtidig administrering med ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare kan starka hämmare och inducerare påverka farmakokinetiken för PF-07321332.

PF-07321332 hämmar inte CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 eller CYP1A2 reversibelt *in vitro* vid kliniskt relevanta koncentrationer. *In vitro*-studieresultat visade att PF-07321332 kan inducera CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- och CYP2C9-aktivitet. Den kliniska relevansen är okänd. Baserat på *in vitro*-data har PF-07321332 en låg risk att hämma BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 och OCT2. Det finns en risk för PF-07321332 att hämma MDR1, MATE1, OCT1 och OATP1B1 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga icke-kliniska säkerhetsstudier har utförts med PF-07321332 i kombination med ritonavir.

PF-07321332

Toxicitetsstudier med upprepad dosering och gentoxicitetsstudier visade ingen risk orsakad av PF-07321332. Inga ogynnsamma effekter observerades i studier av fertilitet eller embryofetal utveckling på råttor. En studie på dräktiga kaniner visade en ogynnsam minskning av fostervikten, utan signifikant toxicitet hos modern. Systemisk exponering (AUC_{24}) hos kaniner vid den maximala dosen utan ogynnsam effekt på fostervikten beräknades vara cirka 3 gånger högre än exponeringen hos människa vid rekommenderad terapeutisk dos av Paxlovid.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med PF-07321332.

Ritonavir

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av ritonavir till djur visade att de viktigaste målorganen är levern, nädhinnan, sköldkörteln och njuren. Leverförändringar involverade hepatocellulära-, gall och

fagocytiska element och åtföljdes av förhöjda leverenzymmer. Hyperplasi av näthinnans pigmentepitel och näthinnedegeneration har observerats i alla gnagarstudier som utförts med ritonavir, men har inte observerats hos hundar. Ultrastrukturell evidens tyder på att dessa förändringar av näthinnan kan vara sekundära till fosfolipidos. Kliniska prövningar har dock inte givit några belägg för läkemedelsinducerade okulära förändringar hos människor. Alla sköldkörtelförändringar var reversibla efter utsättning av ritonavir. Klinisk undersökning av människor har inte påvisat någon kliniskt signifikant förändring i tester av sköldkörtelfunktion.

Njurförändringar inklusive tubulär degenerering, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råttor och anses orsakas av artspecifik spontan sjukdom. Vidare observerades inga kliniskt signifikanta njuravvikelse i kliniska prövningar.

Studier av gentoxicitet visade ingen risk orsakad av ritonavir. Långtidsstudier av karcinogenicitet med ritonavir i möss och råttor visade tumörframkallande potential specifik för dessa arter, men anses inte vara relevanta för människor. Ritonavir gav inga effekter på fertiliteten hos råttor. Den utvecklingstoxicitet som observerats hos råttor (embryodödighet, minskad fosterkroppsvikt, fördröjd benbildning och visceral förändringar, inklusive fördröjd nedstigning av testiklar) förekom huvudsakligen vid doser som var toxiska för modern. Utvecklingstoxiciteten hos kaniner (embryodödighet, minskad kullstorlek och minskad fostervikt) förekom vid doser som var toxiska för modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

PF-07321332 filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal kiseldioxid
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)
Titandioxid (E171)
Polyetylen glykol (E1521)
Röd järnoxid (E172)

Ritonavir filmdragerade tabletter

Tablettkärna:

Kopovidon
Sorbitanlaurat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Kalciumvätefosfat, vattenfri
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Talk (E553b)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)

Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Varje daglig blisterkarta innehåller 4 PF-07321332-tabletter och 2 ritonavirtabletter till morgon- och kvällsdosen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1625/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 januari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2022

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