

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ 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 tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver rosa filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg nirmatrelvir.

Hver hvite filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver rosa filmdrasjerte tablett med 150 mg nirmatrelvir inneholder 176 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

### Nirmatrelvir

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 tabletter 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 koronavirus sykdom 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 nirmatrelvir (to 150 mg tabletter) 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 nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg 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 separate deler som hver inneholder to tabletter med nirmatrelvir og én tablett ritonavir, som tilsvarer daglig administrering av standarddosen. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon skal derfor gjøres oppmerksomme på at kun én tablett av nirmatrelvir 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 (Child-Pugh klasse C) 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.

Nirmatrelvir skal gis samtidig med ritonavir. Hvis nirmatrelvir 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 (se pkt. 5.2). 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 oppført nedenfor er en veiledning og anses ikke som en fullstendig liste over alle mulige legemidler som er kontraindisert med Paxlovid.

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

- Alfa-1-adrenoreseptorantagonist: alfuzosin
- Legemiddel mot angina: ranolazin

- Antiarytmika: dronedaron, propafenon, kinidin
- Legemidler mot kreft: neratinib, venetoklaks
- Giktmidler: kolkisin
- Antihistaminer: terfenadin
- Antipsykotika/nevroleptika: lurasidon, pimozid, kvetiapin
- Legemidler mot benign prostatahyperplasi: silodosin
- Kardiovaskulære legemidler: eplerenon, ivabradin
- Ergotderivater: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin
- Gastrointestinale motilitetsregulerende midler: cisaprid
- Immunsuppressiva: voklosporin
- Lipidmodifiserende legemidler:
  - o HMG Co-A-reduktasehemmere: lovastatin, simvastatin
  - o Hemmer av mikrosomalt triglyserid-transferprotein (MTTP): lomitapid
- Legemidler mot migrene: eletriptan
- Mineralkortikoid-reseptorantagonister: finerenon
- Opioidantagonister: naloksegol
- PDE5-hemmer: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedativa/hypnotika: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam
- Vasopressinreseptorantagonister: tolvaptan

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

- Antibiotika: rifampicin, rifapentin
- Legemidler mot kreft: apalutamid
- Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon
- Cystisk fibrose transmembran konduktansregulator-forsterkere: lumakaftor/ivakaftor
- Naturlegemidler: johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Behandling med Paxlovid kan ikke igangsettes rett etter seponering av CYP3A4-induktorer, på grunn av forsinket avtagende effekt av den nylig seponerte CYP3A4-induktoren (se pkt. 4.5).

En tverrfaglig tilnærming (f.eks. med leger og spesialister i klinisk farmakologi) bør vurderes for å bestemme riktig tidspunkt for oppstart med Paxlovid, tatt i betraktning forsinket avtagende effekt av den nylig seponerte CYP3A4-induktoren samt behovet for å starte Paxlovid-behandling innen 5 dager etter symptomdebut.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Risiko for alvorlige bivirkninger på grunn av interaksjoner med andre legemidler

Håndtering av legemiddelinteraksjoner hos høyrisiko covid-19-pasienter som får flere legemidler samtidig, kan være kompleks og kreve en grundig forståelse av type og omfanget av interaksjonen for alle samtidig administrerte legemidler. Hos enkelte pasienter bør en tverrfaglig tilnærming (f.eks. med leger og spesialister i klinisk farmakologi) vurderes for håndtering av legemiddelinteraksjoner, spesielt hvis samtidig administrerte legemidler seponeres, dosene av disse reduseres, eller hvis det er nødvendig å overvåke bivirkninger.

##### *Effekter av Paxlovid på 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 (se pkt. 4.5).

### *Samtidig administrering av Paxlovid med kalsinevrinhemmere og mTOR-hemmere*

Det er nødvendig med et tverrfaglig samarbeid (f.eks. med leger, spesialister i immunsuppressiv behandling og/eller spesialister i klinisk farmakologi) for å håndtere kompleksiteten ved samtidig administrering, ved nøye og regelmessig overvåking av serumkonsentrasjoner av immunsuppressiva og justering av dosen av immunsuppressiva i samsvar med de nyeste retningslinjene (se pkt. 4.5).

### *Effekter av andre legemidler på Paxlovid*

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 nirmatrelvir/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.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Anafylaksi, overfølsomhetsreaksjoner og alvorlige hudreaksjoner (inkludert toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom) har blitt rapportert med Paxlovid (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi, skal Paxlovid umiddelbart seponeres, og egnet medisinering og/eller støttebehandling igangsettes.

### 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.

### Løvertoksisitet

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.

### Forhøyet blodtrykk

Det er rapportert tilfeller av hypertensjon, generelt ikke alvorlig og forbigående, under behandling med Paxlovid. Det bør utvises forsiktighet og utføres jevnlig overvåking av blodtrykk spesielt hos eldre pasienter, siden disse har høyere risiko for å få alvorlige komplikasjoner av hypertensjon.

## Risiko for utvikling av hiv-1-resistens

Fordi nirmatrelvir 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

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

Hver tablett med nirmatrelvir 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**

### Effekter av andre legemidler på Paxlovid

Nirmatrelvir og ritonavir er CYP3A-substrater.

Samtidig administrering av Paxlovid med legemidler som inducerer CYP3A, kan redusere plasmakonsentrasjoner av nirmatrelvir og ritonavir og redusere den terapeutiske effekten av Paxlovid.

Samtidig administrering av Paxlovid med legemidler som hemmer CYP3A4, kan øke plasmakonsentrasjoner av nirmatrelvir og ritonavir.

### Effekter av Paxlovid på andre legemidler

#### *Legemidler som er CYP3A4-substrater*

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) er en sterk CYP3A-hemmer og øker plasmakonsentrasjonen av legemidler som primært metaboliseres av CYP3A. Samtidig administrering av nirmatrelvir/ritonavir med 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). Samtidig administrering av andre CYP3A4-substrater som kan føre til potensielt signifikant interaksjon (se tabell 1), bør kun vurderes hvis nytten oppveier risikoen.

#### *Legemidler som er CYP2D6-substrater*

Basert på *in vitro*-studier har ritonavir høy affinitet til flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer og kan hemme oksidasjon i følgende rekkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av Paxlovid med legemiddelsubstrater av CYP2D6 kan øke konsentrasjonen av CYP2D6-substratet.

#### *Legemidler som er P-glykoprotein-substrater*

Paxlovid har også høy affinitet til P-glykoprotein (P-gp) og hemmer denne transportøren. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling. Sikkerhet og effekt skal overvåkes nøye, og i samsvar med dette, kan dosen reduseres, eller samtidig bruk kan unngås.

Paxlovid kan forårsake glukuronidering og oksidasjon via CYP1A2, CYP2B6, 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 effekt.

Basert på *in vitro*-studier er det en mulighet for at nirmatrelvir hemmer MDR1 og OATP1B1 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Spesifikke interaksjonsstudier som er utført med Paxlovid tyder på at legemiddelinteraksjonene hovedsakelig skyldes ritonavir. Legemiddelinteraksjoner som gjelder for ritonavir er derfor også relevant for Paxlovid.

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

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
Alfa-1-adrenoreseptor-antagonist	↑alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin kan føre til alvorlig hypotensjon og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑tamsulosin	Tamsulosin metaboliseres i stor grad, hovedsakelig av CYP3A4 og CYP2D6, som begge blir hemmet av ritonavir. Unngå samtidig bruk med Paxlovid.
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 %)	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 derfor muligens ikke nødvendig når disse to legemidlene gis samtidig.
	↑fentanyl ↑oksykodon	Ritonavir hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av disse narkotiske analgetika. Hvis samtidig bruk med Paxlovid er nødvendig, vurder en dosereduksjon av disse narkotiske analgetika samt nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger (inkludert respirasjonsdepresjon). Se respektive preparatomtaler for mer informasjon.
	↓metadon (36 %, 38 %)	På grunn av induksjon av glukuronidering kan økt 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.

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	↑petidin	Samtidig administrering kan føre til økte eller forlengede opioideffekter. Dersom samtidig bruk er nødvendig, vurder å redusere petidindosen. Overvåk for respirasjonsdepresjon og sedasjon.
	↓piroksikam	Redusert eksponering for piroksikam grunnet Paxlovids CYP2C9-induksjon.
Legemiddel mot angina	↑ranolazin	Konsentrasjonen av ranolazin forventes å øke fordi ritonavir hemmer CYP3A. Samtidig administrering av ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antiarytmika	↑amiodaron ↑flekainid	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponeringen for amiodaron eller flekainid, og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig bruk unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
	↑digoksin	Denne interaksjonen kan skyldes at ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker modifierer P-gp-mediert effluks av digoksin. Konsentrasjonen av digoksin forventes å øke. Hvis mulig, overvåk digoksin-konsentrasjonen samt sikkerhet og effekt av digoksin.
	↑disopyramid	Ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonen av disopyramid, noe som kan føre til økt risiko for bivirkninger som hjertearytmi. Det skal utvises forsiktighet, og overvåking av terapeutisk konsentrasjon av disopyramid anbefales om dette er mulig.
	↑dronedaron, ↑propafenon, ↑kinidin	Samtidig administrering av ritonavir vil sannsynligvis føre til økt plasmakonsentrasjon av dronedaron, propafenon og kinidin og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
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	↑abemaciklib	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A4. Samtidig administrering av abemaciklib og Paxlovid bør unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, se preparatomtalen til abemaciklib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til abemaciklib.
	↑afatinib	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 <sub>max</sub>



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

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
		øker, avhenger av tidspunktet for administrering av ritonavir. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av afatinib med Paxlovid (se preparatomtalen til afatinib). Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til afatinib.
	↑apalutamid	Apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor og kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir/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 kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ceritinib	Serumkonsentrasjonen av ceritinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av ceritinib med Paxlovid. Se preparatomtalen til ceritinib vedrørende anbefalinger for dosejustering. Overvåk pasienten med tanke på bivirkninger relatert til ceritinib.
	↑dasatinib, ↑nilotinib, ↑vinblastin, ↑vinkristin	Serumkonsentrasjon kan øke ved samtidig administrering med ritonavir, og dette kan føre til økt forekomst av bivirkninger.
	↑enkorafenib, ↑ivosidenib	Serumkonsentrasjonen av enkorafenib eller ivosidenib kan øke ved samtidig administrering av ritonavir, og dette kan øke risikoen for toksisitet, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger som forlenget QT-intervall. Unngå samtidig administrering av enkorafenib eller ivosidenib. 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, nøytropeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen til fostamatinib vedrørende anbefalinger for dosereduksjon hvis slike tilfeller oppstår.
	↑ibrutinib	Serumkonsentrasjonen av ibrutinib kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A, noe som fører til økt risiko for toksisitet, inkludert tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ritonavir bør unngås. Hvis nytten oppveier risikoen og

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

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
		ritonavir skal brukes, skal ibrutinib-dosen 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 levertoksicitet (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 opptitrering og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3 og preparatomtalen til venetoklaks). For pasienter som har fullført opptitreringen og er på en fast daglig dose av venetoklaks, skal venetoklaks-dosen reduseres med minst 75 % ved bruk sammen med sterke CYP3A-hemmere (se preparatomtalen til venetoklaks for doseringsinformasjon).
Antikoagulantia	↑apiksaban	Kombinert P-gp og sterke CYP3A4-hemmere øker nivået av apiksaban i blodet og øker risikoen for blødning. Doseringsanbefalinger for samtidig administrering av apiksaban og Paxlovid avhenger av apiksabandosen. Se preparatomtalen til apiksaban for mer informasjon.
	↑dabigatran (94 %, 133 %)*	Samtidig administrering av Paxlovid forventes å øke dabigatran-konsentrasjonen, noe som fører til økt blødningsrisiko. Reduser dabigatran-dosen, eller unngå samtidig bruk. Se preparatomtalen til dabigatran for mer informasjon.
	↑rivaroksaban (153 %, 53 %)	Hemming av CYP3A og P-gp fører til økt plasmanivå og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, og dette kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av Paxlovid anbefales derfor ikke hos pasienter som får rivaroksaban.
	warfarin, ↑↓s-warfarin (9 %, 9 %), ↓↔r-warfarin (33 %)	Induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 fører til redusert nivå av R-warfarin, mens kun en 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

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		ritonavir.
Antikonvulsiva	karbamazepin*, fenobarbital, fenytoin, primidon	Karbamazepin reduserer AUC og C <sub>max</sub> for nirmatrelvir med henholdsvis 55 % og 43 %. Fenobarbital, fenytoin og primidon er sterke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir og ritonavir og mulig tap av virologisk respons. Samtidig bruk av karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og primidon og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↓klonazepam	En dosereduksjon av klonazepam kan være nødvendig ved samtidig administrering med Paxlovid, og klinisk overvåking er anbefalt.
	↓divalproeks, lamotrigin	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.
Antikortikosteroider	↑ketokonazol (3,4 ganger høyere, 55 %)	Ritonavir hemmer CYP3A-mediert metabolisering av ketokonazol. På grunn av økt insidens av gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør dosereduksjon vurderes ved samtidig administrering med ritonavir.
Antidepressiva	↑ amitriptylin, fluoksetin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin	Ritonavir dosert som et antiretroviralt middel hemmer sannsynligvis CYP2D6 og 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.
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).
Anti-HCV	↑glekaprevir/pibrentasvir	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer P-gp, BCRP og OATP1B. Samtidig administrering av

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		glekaprevir/pibrentasvir og Paxlovid anbefales ikke på grunn av økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt eksponering for glekaprevir.
	↑sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer OATP1B. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og Paxlovid anbefales ikke. Se preparatomtalen til sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir for mer informasjon.
Antihistaminer	↑feksofenadin	Ritonavir kan modifisere P-gp-mediert effluks av feksofenadin når det blir dosert som en farmakokinetisk forsterker, og kan føre til økt konsentrasjon av feksofenadin.
	↑loratadin	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av loratadin. Det anbefales å overvåke terapeutisk effekt og bivirkninger nøye når loratadin blir administrert samtidig med ritonavir.
	↑terfenadin	Økt plasmakonsentrasjon av terfenadin. Dette øker risikoen for alvorlig arytmi på grunn av dette legemidlet, og samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Anti-hiv	↑biktegravir/ ↔emtricitabin/ ↑tenofovir	Ritonavir kan øke plasmakonsentrasjoner av biktegravir signifikant på grunn av CYP3A-hemming. Ritonavir forventes derfor å øke absorpsjonen av tenofovir-alafenamid ved hemming av P-gp, og dermed øke den systemiske konsentrasjonen av tenofovir.
	↑efavirenz (21 %)	Det er observert høyere forekomst av bivirkninger (f.eks. svimmelhet, kvalme, parestesi) og unormale laboratorieresultater (forhøyede leverenzymmer) når efavirenz blir administrert samtidig med ritonavir.
	↑maravirok (161 %, 28 %)	Ritonavir øker serumnivået av maravirok på grunn av CYP3A-hemming. Maravirok kan gis med ritonavir for å øke eksponeringen for maravirok. Se preparatomtalen til maravirok for mer informasjon.
	↓raltegravir (16 %, 1 %)	Samtidig administrering av ritonavir og raltegravir fører til en mindre reduksjon i raltegravir-konsentrasjonen.

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	↓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.
Antiinfektiva	↓atovakvon	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker induserer glukuronidering og forventes derfor å redusere plasmakonsentrasjon av atovakvon. Nøye overvåking av serumnivå eller terapeutisk effekt anbefales når atovakvon administreres samtidig med ritonavir.
	↑bedakvilin	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 til bedakvilin).
	↑klaritromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-klaritromycin- metabolitt (100 %, 99 %)	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 klaritromycin-dosen vurderes: hos pasienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min bør dosen reduseres med 50 % (se pkt. 4.2 for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon).
	delamanid	Det finnes ingen tilgjengelige interaksjonsstudier med ritonavir alene. I en interaksjonsstudie med friske, frivillige som fikk 100 mg delamanid to ganger daglig og 400/100 mg lopinavir/ritonavir to ganger daglig i 14 dager, ble eksponeringen for delamanid-metabolitten DM-6705 økt med 30 %. Hvis samtidig administrering av delamanid og ritonavir vurderes som nødvendig, anbefales svært hyppige EKG-målinger under hele behandlingsperioden med Paxlovid, på grunn av risikoen for QTc-forlengelse forbundet med DM-6705 (se pkt. 4.4 og preparatomtalen til delamanid).
	↑erytromycin, ↑itrazonazol*	Itrazonazol øker AUC og C <sub>max</sub> for nirmatrelvir med henholdsvis 39 % og

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

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
		19 %. Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av itraconazol og erytromycin. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når erytromycin eller itraconazol blir administrert samtidig med ritonavir.
	↑fusidinsyre (systemisk bruk)	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponering for fusidinsyre (systemisk bruk), og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig administrering unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
	↑rifabutin (4 ganger høyere, 2,5 ganger høyere), ↑25- <i>o</i> -desacetylrifabutin-metabolitt (38 ganger høyere, 16 ganger høyere)	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.
	rifampicin, rifapentin	Rifampicin og rifapentin er sterke CYP3A4-induktorer, og dette kan føre til redusert eksponering for nirmatrelvir/ritonavir, potensielt tap av virologisk respons og mulig resistens. Samtidig bruk av rifampicin eller rifapentin og Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	sulfametoksazol/trimetoprim	Det bør ikke være nødvendig med dosejustering av sulfametoksazol/trimetoprim ved samtidig behandling med ritonavir.
	↓vorikonazol (39 %, 24 %)	Samtidig administrering av vorikonazol og ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten rettfærdiggjør bruk av vorikonazol.
Antipsykotika	↑klozapin	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponering for klozapin, og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig administrering unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
	↑haloperidol, ↑risperidon, ↑tioridazin	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.
	↑lurasidon	Siden ritonavir hemmer CYP3A, forventes

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		konsentrasjonen av lurasidon å øke. Samtidig administrering av lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑pimozid	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av pimozid og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑kvetiapin	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).
Legemidler mot benign prostatahyperplasi	↑silodosin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for postural hypotensjon (se pkt. 4.3).
Beta <sub>2</sub> -agonist (langtidsvirkende)	↑salmeterol	Ritonavir hemmer CYP3A4, og en uttalt økning i plasmakonsentrasjonen av salmeterol kan derfor forventes. Dette fører til økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger assosiert med salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Samtidig bruk med Paxlovid skal derfor unngås.
Kalsiumkanal-blokkere	↑amlodipin, ↑diltiazem, ↑felodipin, ↑nikardipin, ↑nifedipin, ↑verapamil	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 amlodipin, diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin eller verapamil administreres samtidig med ritonavir.
	↑lerkanidipin	Samtidig administrering av lerkanidipin og Paxlovid skal unngås.
Kardiovaskulære legemidler	↑aliskiren	Unngå samtidig bruk med Paxlovid.
	↑cilostazol	Dosejustering av cilostazol anbefales. Se preparatomtalen til cilostazol for mer informasjon.
	klopidogrel	Samtidig administrasjon med klopidogrel kan redusere nivåer av aktiv klopidogrel-metabolitt. Unngå samtidig bruk med Paxlovid.
	↑eplerenon	Samtidig administrering med eplerenon er kontraindisert på grunn av risiko for hyperkalemi (se pkt. 4.3).
	↑ivabradin	Samtidig administrering med ivabradin er kontraindisert på grunn av risiko for

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

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-endring, C <sub>max</sub> -endring)	Kliniske kommentarer
		bradykardi og ledningsforstyrrelser (se pkt. 4.3).
	↑tikagrelor	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponering for tikagrelor, og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig administrering unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
Cystisk fibrose transmembran konduktansregulatorforsterkere	↑eleksakaftor/ tezakaftor/ivakaftor, ↑ivakaftor, ↑tezakaftor/ivakaftor	Dosen må reduseres ved samtidig administrering med Paxlovid. Se respektive preparatomtaler for mer informasjon.
	lumfakaftor/ivakaftor	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av potensielt tap av virologisk respons og mulig resistens (se pkt. 4.3).
Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4)-hemmere	↑saksagliptin	Dosejustering av saksagliptin anbefales. Se preparatomtalen til saksagliptin for mer informasjon.
Endotelinantagonister	↑bosentan	Samtidig administrering av bosentan og ritonavir kan øke steady-state maksimalkonsentrasjon av bosentan (C <sub>max</sub> ) og AUC.
	↑riociguat	Serumkonsentrasjonen kan øke fordi ritonavir hemmer CYP3A og P-gp. Samtidig administrering av riociguat og Paxlovid anbefales ikke (se preparatomtalen til 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 nirmatrelvir og ritonavir. Samtidig bruk med Paxlovid er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-reduktasehemmere	↑ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin,	HMG-CoA-reduktasehemmere som har stor grad av CYP3A-metabolisering, forventes å ha markant høyere plasmakonsentrasjon når de administreres



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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
	rosuvastatin, simvastatin	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 rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene og ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3). Metaboliseringen av atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A. Selv om eliminasjonen 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.
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.
Immunsuppressiva	↑voklosporin	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for akutt og/eller kronisk nefrotoksisitet (se pkt. 4.3).
Immunsuppressiva	Kalsinevrinhemmere: ↑ciklosporin, ↑takrolimus  mTOR-hemmere: ↑everolimus, ↑sirolimus	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus. Samtidig administrering bør kun vurderes dersom nøye og regelmessig overvåking av serumkonsentrasjoner av immunsuppressiva utføres. Dette for å redusere dosen av det immunsuppressive midlet i samsvar med de nyeste retningslinjene og unngå overeksponering og påfølgende økning av alvorlige bivirkninger av det immunsuppressive

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		midlet. Det er viktig at nøye og regelmessig overvåking ikke bare utføres under samtidig administrering med Paxlovid, men også etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet. Det er nødvendig med et tverrfaglig samarbeid for å håndtere kompleksiteten ved samtidig administrering, noe som er en generell anbefaling ved håndtering av legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.4).
Januskinase (JAK)-hemmere	↑tofacitinib	Dosejustering av tofacitinib er anbefalt. Se preparatomtalen til tofacitinib for mer informasjon.
	↑upadacitinib	Doseringsanbefalinger for samtidig administrering av upadacitinib og Paxlovid avhenger av indikasjonen for upadacitinib. Se preparatomtalen til upadacitinib for mer informasjon.
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 til lomitapid) (se pkt. 4.3).
Legemidler mot migrene	↑eletriptan	Samtidig administrering av eletriptan er kontraindisert de første 72 timene etter inntak av Paxlovid på grunn av risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser (se pkt. 4.3).
	↑rimegepant	Unngå samtidig bruk med Paxlovid.
Mineralokortikoid-reseptorantagonister	↑finerenon	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for alvorlige bivirkninger inkludert hyperkalemi, hypotensjon og hyponatremi (se pkt. 4.3).
Muskarinreseptor-antagonister	↑darifenacin	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponering for darifenacin, og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig administrering unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
	↑solifenacin	På grunn av risikoen for vesentlig økning i eksponering for solifenacin, og dermed av relaterte bivirkninger, bør samtidig administrering unngås med mindre tverrfaglig samarbeid kan sikre god veiledning.
Psykoletika,	↑aripiprazol,	Dosejustering av aripiprazol, breksiprazol

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
andre antipsykotika	↑brekspiprazol, ↑kariprazin	og kariprazin anbefales. Se respektive preparatomtaler for mer informasjon.
Opioidantagonister	↑naloksegol	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for symptomer på opioidabstinens (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, sildenafil, tadalafil og vardenafil med Paxlovid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika	↑alprazolam (2,5 ganger høyere, ↔)	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 inntreffer.
	↑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.
	↑klorazepat, ↑diazepam, ↑estazolam, ↑flurazepam	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑oral midazolam (1330 %, 268 %)* og parenteral midazolam	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. Samtidig administrering av Paxlovid med oralt administrert midazolam er derfor kontraindisert (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 under lignende forhold, hvor det sørges for nøye

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

<b>Legemiddelgruppe</b>	<b>Legemiddel (AUC-endring, C<sub>max</sub>-endring)</b>	<b>Kliniske kommentarer</b>
		klinisk overvåking og egnet medisinsk behandling hvis det oppstår respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedasjon. Justering av midazolam-dosen bør vurderes, spesielt hvis det blir administrert mer enn én enkeltdose midazolam.
	↑triazolam (> 20 ganger høyere, 87 %)	Samtidig administrering av ritonavir fører sannsynligvis til økt plasmakonsentrasjon av triazolam og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Sovemedisin	↑zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem og ritonavir kan administreres samtidig hvis pasienten overvåkes nøye med tanke på sedativ effekt.
Røykeavvenningspreparat	↓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 bupropion-konsentrasjon kan inntre flere dager etter oppstart av samtidig administrering av ritonavir.
Steroider	budesonid, flutikasonpropionat til inhalasjon, injeksjon eller intranasal bruk, triamcinolon	Systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (86 % redusert plasmanivå av kortisol), har vært rapportert hos pasienter som fikk ritonavir og flutikasonpropionat til inhalasjon eller til intranasal bruk. 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 antiretroviral middel eller som en farmakokinetisk forsterker og disse glukokortikoidene, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. En reduksjon av glukokortikoid-dosen bør vurderes, samt nøye overvåking av lokale og systemiske

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

Legemiddelgruppe	Legemiddel (AUC-ændring, C <sub>max</sub> -ændring)	Kliniske kommentarer
		effekter, eventuelt bytte til et glukokortikoid som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Ved seponering av glukokortikoider kan en mer langvarig nedtrapping være nødvendig.
	↑deksametason	Ritonavir dosert som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A og forventes derfor å øke plasmakonsentrasjon av deksametason. Nøyte overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når deksametason administreres samtidig med ritonavir.
	↑prednisolon (28 %, 9 %)	Nøyte 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.
Erstatningsbehandling med tyreoiderhormon	levotyrosin	Det er rapportert tilfeller etter markedsføring som tyder på en potensiell interaksjon mellom legemidler som inneholder ritonavir og levotyrosin. Tyreoiderstimulerende hormon (TSH) bør overvåkes hos pasienter som behandles med levotyrosin, i hvert fall den første måneden etter at behandling med ritonavir er startet/avsluttet.
Vasopressinreseptor-antagonister	↑tolvaptan	Samtidig administrering er kontraindisert på grunn av risiko for dehydrering, hypovolemi og hyperkalemi (se pkt. 4.3).

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

\* Resultater fra interaksjonsstudier utført med Paxlovid.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Fertile kvinner

Det finnes ingen data på bruk av Paxlovid hos gravide kvinner som gjør det mulig å vurdere den legemiddelasosierte 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 annen sikker prevensjonsmetode eller en ekstra barrieremetode under behandling med Paxlovid, og inntil kvinnen har hatt én menstruasjonssyklus etter at behandlingen med Paxlovid er avsluttet (se pkt. 4.5).

##### Graviditet

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

Dyrestudier med nirmatrelvir har vist utviklingstoksisitet hos kanin (lavere fostervekt), men ikke hos rotte (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 nirmatrelvir 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 (nirmatrelvir/ritonavir) eller ritonavir alene på fertilitet hos mennesker. Både nirmatrelvir 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 Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) var dysgeusi (4,6 %), diaré (3,0 %), hodepine (1,2 %) og oppkast (1,2 %).

### Bivirkningstabell

Legemidlets sikkerhetsprofil er basert på bivirkninger rapportert i kliniske studier og spontanrapportering.

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 ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 2: Bivirkninger av Paxlovid**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>	<b>Bivirkninger</b>
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi, hodepine
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypertensjon

**Tabell 2: Bivirkninger av Paxlovid**

Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, oppkast, kvalme
	Mindre vanlige	Abdominalsmerter
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett*
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, pruritus*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Malaise

\* Disse bivirkningene er også symptomer på overfølsomhetsreaksjon.

### 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 Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.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: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE30

#### Virkningsmekanisme

Nirmatrelvir 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 nirmatrelvir og gir dermed økt plasmakonsentrasjon av nirmatrelvir.

#### Antiviral aktivitet

Nirmatrelvir viste antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2-infeksjon i differensierte normale humane bronkiale epitelceller, en primær human lungealveolær epitelcellelinje (EC<sub>50</sub>-verdi på 61,8 nM og EC<sub>90</sub>-verdi på 181 nM) etter 3 dagers eksponering for legemidlet.

Den antivirale aktiviteten til nirmatrelvir mot omikron-subvariantene BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1 og XBB.1.5 ble vurdert i Vero E6-TMPRSS2-celler i nærvær av en P-gp-hemmer. Nirmatrelvir hadde en median EC<sub>50</sub>-verdi på 83 nM (område: 39–146 nM) mot omikron-subvariantene, noe som gjenspeiler EC<sub>50</sub>-endringer på ≤ 1,5 ganger i forhold til USA-WA1/2020-isolatet.

I tillegg ble den antivirale aktiviteten til nirmatrelvir mot SARS-CoV-2 alfa-, beta-, gamma-, delta-, lambda-, mu- og omikron BA.1-variantene vurdert i Vero E6 P-gp knockout-celler. Nirmatrelvir hadde en median EC<sub>50</sub>-verdi på 25 nM (område: 16–141 nM). Beta-varianten var den minst mottakelige varianten som ble testet, med en EC<sub>50</sub>-endring på 3,7 ganger i forhold til USA WA1/2020. De andre variantene hadde EC<sub>50</sub>-endringer ≤ 1,1 ganger i forhold til USA-WA1/2020.

#### *Antiviral resistens i cellekulturer og biokjemiske analyser*

Rester av SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> som potensielt er assosiert med resistens mot nirmatrelvir har blitt identifisert ved hjelp av en rekke metoder, inkludert SARS-CoV-2-resistensseleksjon, testing av rekombinant SARS-CoV-2-virus med M<sup>pro</sup>-substitusjoner og biokjemiske analyser med rekombinant SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> som inneholder aminosyresubstitusjoner. Tabell 3 viser M<sup>pro</sup>-substitusjoner og kombinasjoner av M<sup>pro</sup>-substitusjoner som er observert i nirmatrelvir-selektert SARS-CoV-2 i cellekultur. Individuelle M<sup>pro</sup>-substitusjoner er oppført uavhengig av om de forekom alene eller i kombinasjon med andre M<sup>pro</sup>-substitusjoner. Merk at M<sup>pro</sup> S301P- og T304I-substitusjonene overlapper P6- og P3-posisjonene til nsp5-/nsp6-spaltingsstedet lokalisert ved C-terminalen til M<sup>pro</sup>. Substitusjoner ved andre M<sup>pro</sup>-spaltingssteder har ikke vært assosiert med resistens mot nirmatrelvir i cellekultur. Klinisk signifikans av disse substitusjonene er ukjent.

**Tabell 3: SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>-aminosyresubstitusjoner selektert under press fra nirmatrelvir i cellekultur (med EC<sub>50</sub>-endring > 5 ganger)**

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

De fleste enkle og noen doble M<sup>pro</sup>-aminosyresubstitusjoner som ble identifisert, reduserte SARS-CoV-2-virusets følsomhet for nirmatrelvir, og resulterte i en EC<sub>50</sub>-endring på < 5 ganger sammenlignet med villtype-SARS-CoV-2. Generelt førte triple og noen doble M<sup>pro</sup>-aminosyresubstitusjoner til EC<sub>50</sub>-endringer på > 5 ganger i forhold til villtype. Det er et behov for bedre forståelse av den kliniske signifikansen av disse substitusjonene.

#### Rebound-effekt av virusmengde

Etter endt behandling ble rebound-effekter med viralt nasalt RNA observert på dag 10 og/eller dag 14 hos en undergruppe av de som fikk Paxlovid og placebo i EPIC-HR-studien, uavhengig av covid-19-symptomer. Viral rebound-effekt i EPIC-HR-studien forekom både hos deltakere som fikk Paxlovid og hos ubehandlede som fikk placebo, men med en numerisk høyere forekomst i Paxlovid-armen (6,3 % vs. 4,2 %). Virale rebound-effekter og oppblussing av covid-19 symptomer var ikke forbundet med progresjon til alvorlig sykdom, inkludert sykehusinnleggelse, død eller utvikling av resistens.

#### 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 kg/m<sup>2</sup>), 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 (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/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)-analyse settet (alle behandlede deltakere med symptomdebut  $\leq 3$  dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med terapeutisk mAb mot covid-19), mITT1-analyse settet (alle behandlede deltakere med symptomdebut  $\leq 5$  dager, som ved baseline ikke fikk eller ikke ble forventet å få behandling med mAb mot covid-19) og mITT2-analyse settet (alle behandlede deltakere med symptomdebut  $\leq 5$  dager).

Totalt 2113 deltakere ble randomisert til å få enten Paxlovid eller placebo. Ved baseline var gjennomsnittlig alder 45 år. 12 % av deltakerne var 65 år eller eldre (3 % var 75 år eller eldre). 51 % var menn, 71 % var hvite, 4 % var mørkhudete eller av afrikansk-amerikansk opprinnelse, 15 % var asiatiske, 41 % var latinamerikanske. 67 % av deltakerne hadde symptomdebut  $\leq 3$  dager før oppstart av studiebehandling. 80 % hadde KMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> (36 % hadde KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>). 11 % hadde diabetes mellitus; mindre enn 1 % av studiepopulasjonen hadde svekket immunforsvar, 49 % av deltakerne var serologisk negative ved baseline, og 49 % var serologisk positive. Gjennomsnittlig (SD) virusmengde ved baseline var 4,71 log<sub>10</sub> kopier/ml (2,89). 27 % av deltakerne hadde en virusmengde ved baseline på  $> 10^7$  (kopier/ml). 6,0 % 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 (99 %), hovedsakelig clade 21J.

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

Bestemmelsen av primæreffekt var basert på en planlagt interimanalyse hos 754 deltakere i mITT-populasjonen. Estimert risikoreduksjon var -6,5 % med ujustert 95 % KI på (-9,3 %, -3,7 %) og 95 % KI (-10,92 %, -2,09 %) ved justering av multiplisitet. 2-sidet p-verdi var  $< 0,0001$  med 2-sidet signifikansnivå på 0,002.

Tabell 4 viser resultatene for det primære endepunktet i mITT1-analysepopulasjonen for hele datasettet ved studieslutt.

**Tabell 4: Effekresultater hos ikke-sykehusinnlagte voksne med covid-19 som fikk behandling innen 5 dager etter symptomdebut, og som ikke fikk behandling med mAb mot covid-19 ved baseline (mITT1-analyse sett<sup>b</sup>)**

	<b>Paxlovid (N = 977)</b>	<b>Placebo (N = 989)</b>
Covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død uansett årsak til og med dag 28		
n (%)	9 (0,9 %)	64 (6,5 %)
Reduksjon i forhold til placebo (95 % KI), %	5,64 (-7,31, -3,97)	
p-verdi	$< 0,0001$	
Død uansett årsak til og med dag 28, %	0	12 (1,2 %)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; covid-19 = koronavirusykdom 2019; mAb = monoklonalt antistoff; mITT1 = modifisert intent-to-treat 1 (alle deltakerne som ble randomisert til å få studielegemiddel, som tok minst 1 dose av studielegemidlet, som hadde minst 1 besøk etter baseline frem til dag 28, og som ved baseline ikke fikk eller var forventet å få behandling med mAb mot covid-19, og ble behandlet  $\leq 5$  dager etter covid-19-symptomdebut).

- Estimert kumulativ andel av deltakere som ble sykehusinnlagt eller døde innen dag 28, ble beregnet for hver behandlingsgruppe ved bruk av Kaplan-Meier-metoden, der deltakere som ikke ble sykehusinnlagt eller døde innen dag 28, ble sensurert på tidspunktet for studieavslutning.
- Data-analyse sett ble oppdatert etter post-hoc fjerning av data for 133 deltakere grunnet GCP kvalitetsproblem.

Den estimerte risikoreduksjonen var -6,1 % med 95 % KI på (-8,2 %, -4,1 %) hos deltakere som fikk behandling innen 3 dager etter symptomdebut, og -4,6 % med 95 % KI på (-7,4 %, -1,8 %) i mITT1 undergruppe hos deltakere som fikk behandling  $> 3$  dager fra symptomdebut.

Konsistente resultater ble observert i de endelige mITT- og mITT2-analysepopulasjonene. Totalt 1318 deltakere ble inkludert i mITT-analysepopulasjonen. Bivirkningsratene var 5/671 (0,75 %) i Paxlovid-gruppen og 44/647 (6,80 %) i placebogruppen.

**Tabell 5: Progresjon av covid-19 (sykehusinnleggelse eller død) til og med dag 28 hos symptomatiske voksne med økt risiko for progresjon til alvorlig sykdom; mITT1-analysesett**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Placebo</b>
Antall pasienter	N = 977	N = 989
Serologisk negativ	n = 475	n = 497
Pasienter med sykehusinnleggelse eller død <sup>a</sup> (%)	8 (1,7 %)	56 (11,3 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	1,72 (0,86, 3,40)	11,50 (8,97, 14,68)
Estimert reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-9,79 (-12,86, -6,72)	
Serologisk positiv	n = 490	n = 479
Pasienter med sykehusinnleggelse eller død <sup>a</sup> (%)	1 (0,2 %)	8 (1,7 %)
Estimert andel over 28 dager (95 % KI), %	0,20 (0,03, 1,44)	1,68 (0,84, 3,33)
Estimert reduksjon i forhold til placebo (95 % KI)	-1,5 (-2,70, -0,25)	

Forkortelser: KI = konfidensintervall; covid-19 = koronavirusssykdom 2019; mITT1 = modifisert intent-to-treat 1 (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 mellom prosentandelen i de 2 behandlingsgruppene og dets 95 % konfidensintervall basert på normaltilnærming av dataene, er presentert.

a. Covid-19-relatert sykehusinnleggelse 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.

### 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 pediatrik populasjonen ved behandling av covid-19 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til nirmatrelvir/ritonavir har blitt studert hos friske deltakere og hos deltakere med mild til moderat covid-19.

Ritonavir administreres sammen med nirmatrelvir som en farmakokinetisk forsterker, noe som fører til høyere systemiske konsentrasjoner av og lengre halveringstid for nirmatrelvir.

Ved gjentatt dosering av nirmatrelvir/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 nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for nirmatrelvir  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  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 nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg var det geometriske gjennomsnittet for ritonavir  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  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 tabletter med 300 mg nirmatrelvir ( $2 \times 150$  mg) / 100 mg ritonavir samtidig med et fettrikt måltid økte eksponeringen for nirmatrelvir (cirka 61 % økning i gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og 20 % økning i gjennomsnittlig  $AUC_{\text{last}}$ ) i forhold til fastende tilstand.

## Distribusjon

Proteinbindingsgraden for nirmatrelvir i humant plasma er cirka 69 %.

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

## Biotransformasjon

*In vitro*-studier som vurderte nirmatrelvir uten samtidig administrert ritonavir, tyder på at nirmatrelvir primært metaboliseres av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Administrering av nirmatrelvir med ritonavir hemmer imidlertid metabolismen av nirmatrelvir. I plasma var den eneste legemiddelrelaterte observerte stoffet uendret nirmatrelvir. Mindre oksidative metabolitter ble observert i feces og urin.

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

## Eliminasjon

Den primære eliminasjonsveien for nirmatrelvir ved administrering med ritonavir var utskillelse av intakt legemiddel via nyrene. Omtrent 49,6 % og 35,3 % av den administrerte dosen av nirmatrelvir 300 mg ble gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Nirmatrelvir var den dominerende legemiddelrelaterte stoffet, med små mengder metabolitter som oppsto fra hydrolysereaksjoner i ekskret. I plasma var det eneste kvantifiserbare legemiddelrelaterte stoffet uendret nirmatrelvir.

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

### *Alder og kjønn*

Farmakokinetikken til nirmatrelvir/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 nirmatrelvir 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 nirmatrelvir hos deltakere med moderat nedsatt leverfunksjon, var ikke signifikant forskjellig fra farmakokinetikken hos friske deltakere uten nedsatt leverfunksjon. Justert geometrisk gjennomsnittsratio (90 % KI) for  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  for nirmatrelvir 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 %).

Nirmatrelvir/ritonavir er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

### Interaksjonsstudier utført med nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 var den viktigste bidragsyteren til den oksidative metabolismen av nirmatrelvir da nirmatrelvir ble testet alene i humane levermikrosomer. Ritonavir hemmer CYP3A og øker plasmakonsentrasjonen av nirmatrelvir 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 nirmatrelvir.

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

Effekten på farmakokinetikken til nirmatrelvir/ritonavir ble vurdert med itraconazol (CYP3A-hemmer) og karbamazepin (CYP3A-induktor). Test/referanse-forholdet for de justerte geometriske gjennomsnittene for nirmatrelvir  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  var henholdsvis 44,50 % og 56,82 %, etter samtidig administrering av nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg med flere orale doser karbamazepin. Test/referanse-forholdet for de justerte geometriske gjennomsnittene for  $AUC_{tau}$  og  $C_{max}$  for nirmatrelvir var henholdsvis 138,82 % og 118,57 % når nirmatrelvir/ritonavir ble administrert samtidig med flere doser itraconazol, sammenlignet med nirmatrelvir/ritonavir administrert alene.

Effekten av nirmatrelvir/ritonavir på andre legemidler ble vurdert med midazolam (CYP3A-substrat) og dabigatran (P-gp-substrat). Test/referanse-forholdet for de justerte geometriske gjennomsnittene for  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  for midazolam var henholdsvis 1430,02 % og 368,33 % når midazolam ble administrert samtidig med flere doser nirmatrelvir/ritonavir, sammenlignet med midazolam administrert alene. Test/referanse-forholdet for de justerte geometriske gjennomsnittene for  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  for dabigatran var henholdsvis 194,47 % og 233,06 %, etter administrering av dabigatran med flere doser av nirmatrelvir/ritonavir sammenlignet med administrering av dabigatran alene.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke utført prekliniske sikkerhetsstudier av nirmatrelvir i kombinasjon med ritonavir.

#### Nirmatrelvir

Studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet viste ingen risiko som følge av nirmatrelvir. Det ble ikke observert bivirkninger i studier på fertilitet, embryoføtal utvikling, eller pre- og postnatal 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 nirmatrelvir.

### 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. Utviklingstoksitet 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. Utviklingstoksitet hos kaniner (embryoletalitet, redusert kullstørrelse og redusert fostervekt) forekom ved doser som var toksiske for morddyret.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Nirmatrelvir filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Silika, kolloidal

Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering:

Hydroksypropylmetylcellulose (E 464)

Titandioksid (E 171)

Polyetylenglykol (E 1521)

Jernoksid, rødt (E 172)

#### Ritonavir filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Kopovidon

Sorbitanlaurat

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt

Natriumstearylfumarat

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**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Paxlovid er pakket i en eske med totalt 30 tabletter fordelt på 5 blisterbrett. Hvert blisterbrett inneholder én døgndose.

Hvert blisterbrett med én døgndose inneholder 4 nirmatrelvir-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

Dato for siste fornyelse: 28. november 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

14. desember 2023.

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