

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПАКСЛОВІД**  
**(PAXLOVID)**

**Склад:**

*діюча речовина:* nirmatrelvir, ritonavir;

1 таблетка рожевого кольору, вкрита плівковою оболонкою, містить нірматрелвіру 150 мг.

1 таблетка білого кольору, вкрита плівковою оболонкою, містить ритонавіру 100 мг.

*Допоміжні речовини:*

*для таблетки нірматрелвіру:*

целюлоза мікрокристалічна, лактоза, моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, плівкова оболонка Opadry® Pink (05B140011): ГПМЦ 2910/гіпромелоза (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол/поліетиленгліколь (Е 1521), заліза оксид червоний (Е 172);

*для таблетки ритонавіру:*

коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, сорбітанлаурат, кальцію гідрофосфат, натрію стеарилфумарат, плівкова оболонка Opadry White (20C58634)\*\*: ГПМЦ 2910/гіпромелоза б сП (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол/поліетиленгліколь, МВ 400 (Е 1521), гідроксипропілцелюлоза (Е 463), тальк (Е 553b), макрогол/поліетиленгліколь, МВ 3350, макрогол 4000 (Е 1521), кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), полісорбат 80 (Е 433).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 150 мг – овальні рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «PFE» з одного боку та «3CL» з іншого боку;

таблетки по 100 мг – таблетки капсулоподібної форми від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «Н» з одного боку та «R9» з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування, інгібітори протеаз. Код АТХ J05AE30.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії.

Нірматрелвір — пептидоміметичний інгібітор головної протеази коронавірусу SARS-CoV-2 (Main protease, M<sup>pro</sup>), також відомої як 3С-подібна протеаза (3С-Like protease, 3CL<sup>pro</sup>) або протеаза nsp5. Пригнічення M<sup>pro</sup> вірусу SARS-CoV-2 робить білок нездатним до процесингу попередників поліпротеїну, що запобігає реплікації вірусу.

Ритонавір пригнічує СYP3A-опосередкований метаболізм нірматрелвіру, і тим самим забезпечує підвищення концентрації нірматрелвіру в плазмі крові.

Противірусна дія.

Нірматрелвір виявляв противірусну активність проти інфекції SARS-CoV-2 в культурі клітин dNHBE, первинній лінії клітин епітелію альвеол легень людини (differentiated Normal Human Bronchial Epithelial) (значення EC<sub>50</sub> — 61,8 нМ та EC<sub>90</sub> — 181 нМ), через 3 дні після початку

застосування препарату. У культурі клітин нірматрелвір виявляв протівірусну активність (значення  $EC_{50}$  у низькому наномолярному діапазоні становить  $\leq 3$  відносно значення для штаму USA-WA1/2020) проти ізолятів вірусу SARS-CoV-2, що належать до варіантів Альфа (B.1.1.7), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Лямбда (C.37), Мю (B.1.621) та Омікрон (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 і BA.5). Варіант Бета (B.1.351) був найменш чутливим серед усіх об'єктів дослідження. Його чутливість була приблизно в 3,7 рази нижчою за чутливість ізоляту USA-WA1/2020.

*Резистентність клітинних культур до протівірусних препаратів та біохімічний аналіз.*

Залишки  $M^{pro}$  вірусу SARS-CoV-2, потенційно пов'язані з резистентністю до нірматрелвіру, виявляли за допомогою різноманітних методів, зокрема методу вибору резистентних варіантів вірусу SARS-CoV-2, аналізу рекомбінантних форм вірусів SARS-CoV-2 із замінами  $M^{pro}$  та біохімічного аналізу з  $M^{pro}$  рекомбінантних форм вірусу SARS-CoV-2, яка містить амінокислотні заміни.

У таблиці 1 наведено заміни  $M^{pro}$  та комбінації заміни  $M^{pro}$ , які спостерігалися у вибраному нірматрелвіром вірусі SARS-CoV-2 в клітинній культурі. Певні заміни  $M^{pro}$  наведені незалежно від того, чи відбулися вони окремо чи разом з іншими замінами  $M^{pro}$ . Слід звернути увагу, що заміни  $M^{pro}$  S301P і T304I співпадають із позиціями P6 і P3 сайту розщеплення *nsr5/nsr6*, розташованими на С-кінці  $M^{pro}$ . Заміни в інших сайтах розщеплення  $M^{pro}$  не були пов'язані з резистентністю до нірматрелвіру в клітинній культурі. Клінічна значущість цих заміни невідома.

Таблиця 1.

**Заміни амінокислот  $M^{pro}$  вірусу SARS-CoV-2, вибрані нірматрелвіром у клітинній культурі (з кратністю зміни  $EC_{50} > 5$ )**

T21I (1,1–4,6), E166V (25–267), P252L (5,9), T304I (2,1–5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0–7,9), L50F+E166V (34–163), 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)
---

Більшість окремих виявлених мутацій  $M^{pro}$  і деякі подвійні мутації, які знижували чутливість вірусу SARS-CoV-2 до нірматрелвіру, призвели до зміни значення  $EC_{50}$ , яке було в  $< 5$  разів нижче значення для вірусу SARS-CoV-2 дикого типу. Загалом потрійні мутації та деякі подвійні мутації призвели до змін значення  $EC_{50}$ , яке в  $> 5$  разів перевищувало значення для вірусу дикого типу. Клінічна значущість цих мутацій потребує подальшого аналізу.

Відновлення вірусного навантаження та мутації, які з'явилися після початку лікування.

У дослідженні EPIC-NR повторна поява РНК вірусу в носовій порожнині після лікування в підгрупі застосування препарату Паксловід і плацебо фіксувалася на 10-й та/або 14-й день, незалежно від наявності симптомів COVID-19. Певна частота випадків повторної появи вірусу в дослідженні EPIC-NR фіксувалася як у пацієнтів, які отримували препарат Паксловід, так і у пацієнтів, які не отримували активний препарат (група плацебо), але в групі застосування препарату Паксловід цей показник був вищим (6,96 % та 4,08 %). Наразі, зв'язок між відновленням вірусного навантаження та рецидивами симптомів COVID-19 і більшою тяжкістю захворюванням чи розвитком резистентності не встановлено.

Клінічна ефективність.

Ефективність препарату Паксловід ґрунтується на проміжному аналізі EPIC-NR — рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази 2/3 за участю негоспіталізованих дорослих із симптомами та лабораторно підтвердженим діагнозом інфекції SARS-CoV2. Критеріями для включення у дослідження був вік від 18 років і наявність щонайменше 1 із таких факторів ризику прогресування до тяжкого захворювання: цукровий діабет, надмірна вага (ІМТ  $> 25$ ), хронічне захворювання легень (включаючи бронхіальну астму), хронічне захворювання нирок, активний статус курця, стан імуносупресії або поточне лікування імуносупресорами, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, серпоподібноклітинна анемія, порушення нервово-психічного розвитку, активне онкологічне захворювання, залежність від медичного приладу або вік від 60 років, незалежно від наявності супутніх захворювань. У дослідження включали пацієнтів із появою симптомів COVID-19 за

≤ 5 днів. У дослідження не включали осіб, які вже перенесли інфекцію COVID-19 або були вакциновані.

Учасників рандомізували (1 : 1) у групи застосування препарату Паксловід (нірматрелвір 300 мг / ритонавір 100 мг) або плацебо перорально кожні 12 годин протягом 5 днів. Первинною кінцевою точкою ефективності є частка учасників, які були госпіталізовані з приводу COVID-19 або померли від будь-якої причини до 28-го дня. Аналіз проводили в модифікованій вибірці пацієнтів для аналізу, яким було призначене лікування (modified Intent-To-Treat, mITT) (усі пацієнти, які отримували лікування, з появою симптомів за ≤ 3 дні, які на початку дослідження не отримували й не мали отримувати терапію моноклональними антитілами проти COVID-19), вибірці для аналізу mITT1 (усі пацієнти, які отримували лікування, з появою симптомів за ≤ 5 днів, які на початку дослідження не отримували й не мали отримувати терапію моноклональними антитілами проти COVID-19), і вибірці для аналізу mITT2 (усі пацієнти, які отримували лікування, з появою симптомів за ≤ 5 днів).

Загалом для отримання препарату Паксловід або плацебо було рандомізовано 2246 пацієнтів. На вихідному рівні середній вік становив 46 років, водночас 13 % пацієнтів були віком від 65 років (3 % були віком від 75 років); чоловіки становили 51 %; представники європеїдної раси — 72 %, негроїдної — 5 %, монголоїдної — 14 %, а латиноамериканці — 45 %. Симптоми з'явилися за ≤ 3 дні до початку досліджуваного лікування в 66 % пацієнтів; 81 % мали ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> (37 % з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>).

У 12 % пацієнтів був цукровий діабет; менш ніж 1 % пацієнтів у популяції дослідження мали стан імунодефіциту, 47 % пацієнтів на вихідному рівні мали негативний серологічний статус, а 51 % — позитивний.

Середнє вірусне (СВ) навантаження на вихідному рівні становило 4,63 log<sub>10</sub> копій/мл (2,87); вірусне навантаження на вихідному рівні > 10<sup>7</sup> (копій/мл) мали 26 % пацієнтів; 6,2 % пацієнтів отримували або мали отримати лікування моноклональними антитілами проти COVID-19 під час рандомізації та були виключені з популяцій mITT та mITT1. Основним варіантом вірусу SARS-CoV-2 в обох групах лікування був Дельта (98 %), переважно клада 21J (за результатами проміжного аналізу).

Вихідні демографічні показники та характеристики захворювання для групи застосування препарату Паксловід і групи плацебо були збалансовані.

Визначення первинної ефективності ґрунтувалося на результатах запланованого проміжного аналізу даних 774 пацієнтів у популяції mITT. Очікуване зниження ризику становило – 6,3 % з нескоригованим 95%-м ДІ (-9,0 %; -3,6 %) і 95%-м ДІ (-10,61 %; -2,02 %) з поправкою на кратність.

Двостороннє р-значення становило < 0,0001, а двосторонній рівень значущості — 0,002.

У таблиці 2 наведено результати первинної кінцевої точки в популяції mITT1 для повної вибірки для аналізу після повного закінчення дослідження.

Таблиця 2.

**Результати оцінки ефективності в негоспіталізованих дорослих із COVID-19, які отримували лікування протягом 5 днів після появи симптомів і які на початку дослідження не отримували лікування моноклональними антитілами проти COVID-19 (вбірка для аналізу mITT1)**

	Паксловід (N = 1039)	Плацебо (N = 1046)
Госпіталізація з приводу COVID-19 або летальні наслідки з будь-якої причини до 28-го дня		
n (%)	9 (0,9 %)	66 (6,3 %)
Зменшення в порівнянні з плацебо <sup>a</sup> (95%-й ДІ), %	- 5,52 (-7,12; -3,92)	
р-значення	< 0,0001	
Смертність від усіх причин до 28-го дня, %	0	12 (1,1 %)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; COVID-19 — коронавірусна хвороба 2019 р.; mITT1 — модифікована популяція 1 пацієнта, яким було призначене лікування (усі учасники, випадковим чином розподілені для отримання досліджуваного препарату, які застосували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, здійснили принаймні 1 візит після визначення вихідних показників

до 28-го дня, які на вихідному рівні не отримували й не мали отримувати терапію моноклональними антитілами проти COVID-19, і отримали лікування протягом  $\leq 5$  днів після появи симптомів COVID-19).

- а. Орієнтовну сукупну частку випадків госпіталізації або летальні наслідки до 28-го дня розраховували для кожної групи дослідження за допомогою методу Каплана–Мейєра, а дані пацієнтів без госпіталізації та летальних наслідків до 28-го дня, на момент закінчення дослідження були цензуровані.

Орієнтовне зниження ризику становило – 5,8 % із 95%-м ДІ (– 7,8 %; – 3,8 %) у пацієнтів, які отримували лікування протягом 3 днів після появи симптомів, і – 4,9 % із 95%-м ДІ (– 7,7 %; – 2,2 %) у підгрупі mITT1 пацієнтів, які отримали лікування через > 3 дні після появи симптомів. Результати популяцій для остаточного аналізу mITT і mITT2 узгоджувалися між собою. Загалом до популяції для аналізу mITT було включено 1379 учасників. Кількість відповідних випадків у групі застосування Паксловід становила 5/697 (0,72 %), а в групі плацебо — 44/682 (6,45 %).

Таблиця 3.

**Прогресування COVID-19 (госпіталізація або летальний наслідок) до 28-го дня у дорослих із симптомами й підвищеним ризиком прогресування захворювання до тяжкого ступеня; популяція для аналізу mITT1**

	Паксловід 300 мг/100 мг	Плацебо
Кількість пацієнтів	N = 1039	N = 1046
Негативний серологічний статус	n = 487	n = 505
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком (%)	8 (1,6 %)	58 (11,5 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95%-й ДІ], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Орієнтовне зменшення в порівнянні з плацебо (95%-й ДІ)	-10,04 (-13,10; -6,98)	
Позитивний серологічний статус	n = 540	n = 528
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95%-й ДІ], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Орієнтовне зменшення в порівнянні з плацебо (95%-й ДІ)	-1,34 (-2,45; -0,23)	

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; COVID-19 — коронавірусна хвороба 2019 р.; mITT1 — модифікована популяція 1 пацієнта, яким було призначено лікування (усі учасники, випадковим чином розподілені для отримання досліджуваного препарату, які застосували принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, які на вихідному рівні не отримували й не мали отримувати терапію моноклональними антитілами проти COVID-19, і отримали лікування протягом  $\leq 5$  днів після появи симптомів COVID-19).

Серопозитивний статус визначали за позитивними результатами серологічного імунологічного аналізу, специфічного щодо антитіл господаря до білків S або N вірусу.

Наведено різницю між частками пацієнтів у 2 групах дослідження та її 95%-м довірчим інтервалом з урахуванням нормальної апроксимації даних.

- а. Госпіталізація з приводу COVID-19 або летальні наслідки з будь-якої причини.

Результати оцінки ефективності в популяції mITT1 у різних підгрупах пацієнтів були подібними, включно з групами за віком ( $\geq 65$  років) та ІМТ (ІМТ > 25 та ІМТ > 30) та наявністю цукрового діабету.

Цей лікарський засіб дозволений до застосування за схемою «умовного схвалення». Це означає, що щодо цього лікарського засобу очікується додаткова інформація. Європейське агентство з лікарських засобів переглядатиме нову інформацію про цей лікарський засіб принаймні щороку, та інструкцію для медичного застосування Паксловід буде оновлено за необхідності.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відтермінувало зобов'язання власника реєстраційного посвідчення надавати результати досліджень із застосуванням препарату Паксловід в одній або декількох підгрупах дітей для лікування COVID-19 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Фармакокінетика.

Фармакокінетику нірматрелвіру / ритонавіру досліджували за участю здорових добровольців і пацієнтів із COVID-19 легкого та помірного ступеня тяжкості.

Ритонавір застосовують разом із нірматрелвіром як фармакокінетичним підсилювачем, що призводить до підвищення системної концентрації нірматрелвіру та продовження періоду напіввиведення нірматрелвіру.

За умови повторного застосування нірматрелвіру / ритонавіру 75 мг/100 мг, 250 мг/100 мг і 500 мг/100 мг двічі на добу збільшення системної дії в рівноважному стані виявляється менш ніж дозопропорційним. У випадку багаторазового застосування протягом 10 днів рівноважний стан досягався на 2-й день із приблизно 2-кратним накопиченням. Системна дія на 5-й день була аналогічною до 10-го дня для всіх доз.

#### Всмоктування.

Після перорального застосування однократної дози нірматрелвіру 300 мг / ритонавіру 100 мг середнє геометричне значення  $C_{max}$  та площі під фармакокінетичною кривою від 0 до нескінченності ( $AUC_{inf}$ ) для нірматрелвіру становило в рівноважному стані відповідно 2,21 мкг/мл і 23,01 мкг·год/мл. Медіана часу до досягнення значення  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) становила 3,00 год. Середнє арифметичне кінцевого періоду напіввиведення становило 6,1 години.

Після перорального застосування однократної дози нірматрелвіру 300 мг / ритонавіру 100 мг середнє геометричне значення  $C_{max}$  та  $AUC_{inf}$  для ритонавіру становило відповідно 0,36 мкг/мл і 3,60 мкг·год/мл. Медіана часу до досягнення значення  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) становила 3,98 год. Середнє арифметичне кінцевого періоду напіввиведення становило 6,1 години.

#### Вплив їжі на всмоктування в разі перорального застосування.

Застосування з дуже жирною їжею супроводжувалося середнім підвищенням дії нірматрелвіру (підвищення середнього значення  $C_{max}$  приблизно на 61 % і підвищення середнього значення  $AUC_{last}$  на 20 %) відносно застосування натщесерце для нірматрелвіру 300 мг (2 × 150 мг) / ритонавіру 100 мг.

#### Розподіл.

Ступінь зв'язування нірматрелвіру з білками плазми крові у людини становить приблизно 69 %. Ступінь зв'язування ритонавіру з білками плазми крові у людини становить приблизно 98–99 %.

#### Біотрансформація.

Дослідження *in vitro* для оцінки нірматрелвіру без супутнього застосування ритонавіру свідчать про те, що нірматрелвір метаболізується переважно цитохромом P450 (CYP) 3A4. Однак, застосування нірматрелвіру з ритонавіром пригнічує метаболізм нірматрелвіру. Єдиним наявним об'єктом у плазмі крові, пов'язаним із препаратом, був незмінений нірматрелвір. У калі та сечі відзначалася незначна кількість окисних метаболітів.

Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини продемонстрували, що ізофермент CYP3A є основною ізоформою, залученою в метаболізм ритонавіру, хоча в утворенні окисного метаболіту M–2 також бере участь CYP2D6.

#### Виведення.

Основним шляхом виведення нірматрелвіру у разі одночасного застосування з ритонавіром було виведення препарату у незміненому вигляді нирками. У сечі та калі було виявлено, відповідно, приблизно 49,6 % та 35,3 % застосованої дози нірматрелвіру 300 мг. В екскрементах, нірматрелвір був переважною речовиною, пов'язаною з препаратом. Крім того, була невелика кількість метаболітів, які утворилися в результаті реакцій гідролізу. Єдиним об'єктом у плазмі крові, пов'язаним із препаратом, який оцінювали кількісно, був незмінений нірматрелвір.

Дослідження з радіоактивно міченим ритонавіром показали, що виведення ритонавіру у людини відбувається переважно через гепатобіліарну систему; приблизно 86 % радіаційної мітки були знайдені в калі, і частина речовини, ймовірно, відповідала неабсорбованому ритонавіру.

#### Особливі групи пацієнтів.

*Вікові групи та залежність від статі.*

Фармакокінетику нірматрелвіру / ритонавіру залежно від віку та статі не оцінювали.

*Расові чи етнічні групи.*

Системна дія в учасників японського походження була чисельно нижчою, але клінічно не відрізнялася від показника в учасників із країн Заходу.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Порівняно зі здоровими добровольцями в контрольній групі, які не мали порушень функції нирок, значення  $C_{max}$  та AUC для нірматрелвіру у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня були відповідно на 30 % та 24 % вище, у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня — на 38 % та 87 % вище, а у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня — на 48 % та 204 % вище.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Порівняно зі здоровими добровольцями в контрольній групі, які не мали порушень функції печінки, фармакокінетика нірматрелвіру у пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня істотно не відрізнялася. Відношення скоригованих геометричних середніх (90 %-й ДІ) значень  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  нірматрелвіру під час його порівняння у пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня (досліджувана група) і в осіб зі здоровою печінкою (контрольна група) становило відповідно 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) і 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Застосування нірматрелвіру / ритонавіру пацієнтами із порушенням функції печінки тяжкого ступеня не досліджувалося.

*Дослідження взаємодії лікарських засобів із нірматрелвіром / ритонавіром.*

У окремих дослідженнях нірматрелвіру в мікросомах печінки людини, основним фактором окисного метаболізму нірматрелвіру був ізофермент CYP3A4. Ритонавір є інгібітором ізоферменту CYP3A, який підвищує концентрацію в плазмі крові нірматрелвіру та інших препаратів, які метаболізуються переважно за допомогою ізоферменту CYP3A. Незважаючи на одночасне застосування з ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем, потужні інгібітори та індуктори можуть потенційно змінювати фармакокінетику нірматрелвіру.

Нірматрелвір не чинив оборотного пригнічення CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 або CYP1A2 *in vitro* в клінічно значущих концентраціях. Результати дослідження *in vitro* продемонстрували, що нірматрелвір може бути індуктором CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 і CYP2C9. Клінічна значущість цієї властивості невідома. За даними досліджень *in vitro*, нірматрелвір має низьку здатність інгібувати VCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 та OCT2. Нірматрелвір може інгібувати транспортери MDR1, MATE1, OCT1 та OATP1B1 у клінічно значущих концентраціях.

Вплив на фармакокінетику нірматрелвіру / ритонавіру оцінювали з використанням ітраконазолу (інгібітор CYP3A) та карбамазепіну (індуктор CYP3A). Відношення скоригованих геометричних середніх досліджуваних / контрольних  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  нірматрелвіру після супутнього застосування нірматрелвіру 300 мг / ритонавіру 100 мг із кількома дозами карбамазепіну відповідно в разі перорального застосування становили 44,50 % і 56,82 %. Відношення скоригованих геометричних середніх досліджуваних / контрольних  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  нірматрелвіру після супутнього застосування нірматрелвіру / ритонавіру з кількома дозами ітраконазолу відповідно становили 138,82 % і 118,57 % порівняно із застосуванням нірматрелвіру й ритонавіру як монотерапії.

Вплив нірматрелвіру / ритонавіру на інші лікарські засоби оцінювали з використанням мідазоламу (субстрат CYP3A) і дабігатрану (субстрат P-gp). Відношення скоригованих геометричних середніх досліджуваних / контрольних  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  мідазоламу після супутнього застосування мідазоламу з кількома дозами нірматрелвіру / ритонавіру відповідно становили 1430,02 % і 368,33 % порівняно із застосуванням мідазоламу як монотерапії. Відношення скоригованих геометричних середніх досліджуваних / контрольних  $AUC_{inf}$  і  $C_{max}$  дабігатрану після одночасного застосування дабігатрану з кількома дозами нірматрелвіру / ритонавіру відповідно становили 194,47 % і 233,06 % порівняно із застосуванням мідазоламу як монотерапії.

Доклінічні дані щодо безпеки препарату.

Доклінічні дослідження безпеки застосування нірматрелвіру в комбінації з ритонавіром не проводилися.

Нірматрелвір.

Під час досліджень токсичності за умови застосування повторних доз і генотоксичності не було виявлено жодного ризику з боку нірматрелвіру. Під час досліджень не було виявлено жодного впливу на фертильність, ембріофетальний або пери-/постнатальний розвиток у щурів. У ході дослідження на вагітних кроликах була виявлена побічна реакція у вигляді зниження маси тіла плода за відсутності значної токсичності для материнського організму.

За оцінками, системна дія (AUC<sub>24</sub>) на організм кроликів після застосування найвищої дози препарату Паксловід без негативного впливу на масу тіла плода була приблизно у 3 рази вищою за дію на людський організм за умови застосування рекомендованої лікувальної дози препарату. Дослідження канцерогенності нірматрелвіру не проводилися.

#### Ритонавір.

Під час досліджень токсичності в разі введення повторних доз ритонавіру на тваринах було виявлено основні органи-мішені: печінка, сітківка, щитоподібна залоза й нирки. Зміни в печінці містили гепатоцелюлярні, жовчні й фагоцитарні елементи та супроводжувалися підвищенням активності печінкових ферментів. Гіперплазія пігментного епітелію сітківки та дегенерація сітківки спостерігалися у всіх дослідженнях ритонавіру на гризунах, проте були відсутні у собак. Ультроструктурні дані свідчать про те, що такі зміни сітківки можуть бути зумовлені фосфоліпідозом. У клінічних дослідженнях не було виявлено жодних доказів спричинених препаратом офтальмологічних змін у людини. Усі зміни щитоподібної залози були оборотними після припинення застосування ритонавіру. Клінічне дослідження за участю людей не виявило клінічно значущих змін у показниках функції щитоподібної залози.

У щурів відзначалися зміни в нирках, зокрема дегенерація каналів нирок, хронічне запалення та протеїнурія, які вважаються пов'язаними з видоспецифічним спонтанним захворюванням. Крім того, під час клінічних досліджень не було виявлено клінічно значущих порушень функції нирок. Під час досліджень генотоксичності не було виявлено жодного ризику з боку ритонавіру. Довгострокові дослідження канцерогенності ритонавіру на мишах і щурах виявили онкогенний вплив, специфічний для цих видів, але вважається, що це не має стосунку до людини. Ритонавір не впливав на фертильність у щурів. Ембріофетальна токсичність, яка спостерігалася у щурів (загибель ембріонів, зниження маси тіла плода та затримка окостеніння та вісцеральні порушення, включно із затримкою опущення яєчок), виникала переважно на тлі введення токсичної для материнського організму дози. У кроликів ембріофетальна токсичність (загибель ембріона, зменшення розміру приплоду та зниження маси тіла плода) виникала на тлі введення токсичної для материнського організму дози.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Паксловід показаний для лікування коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) у дорослих, які не потребують оксигенотерапії та належать до групи підвищеного ризику погіршення стану до тяжкої форми COVID-19 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

##### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад».

Наведений нижче перелік лікарських засобів є орієнтовним і не містить усіх можливих препаратів, протипоказаних до супутнього застосування з Паксловідом.

Лікарські засоби, кліренс яких суттєво залежить від активності ферменту CYP3A і підвищення концентрації яких пов'язане із серйозними та/або небезпечними для життя реакціями:

- антагоністи альфа1-адренорецепторів: альфузозин;
- антиангінальні препарати: ранолазин;
- антиаритмічні препарати: аміодарон, дронедазон, флекаїнід, пропафенон, хінідин;
- антибіотики: фузидова кислота;
- протипухлинні препарати: нератиніб, венетоклакс;
- протиподагричні препарати: колхіцин;
- антигістамінні препарати: терфенадин;
- антипсихотичні (нейролептичні) препарати: клозапін, луразидон, пімозид, кветіапін;
- препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози: силодозин;

- препарати для лікування захворювань серцево-судинної системи: еплеренон, івабрадин;
- похідні алкалоїдів ріжків: дигідроерготамін, ергоновін, ерготамін, метилергоновін;
- препарати для нормалізації моторики шлунково-кишкового тракту: цизаприд;
- імуносупресивні препарати: воклоспорин;
- ліпід-модифікуючі препарати:
  - інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: ловастатин, симвастатин;
  - інгібітор мікросомального білка-переносника тригліцеридів (ІМБПТГ): ломітапід;
- лікарські засоби від мігрені: елетриптан;
- інгібітори ФДЕ-5: аванафіл, силденафіл, тадалафіл, варденафіл;
- заспокійливі / снодійні засоби: клоразепат, діазепам, естазолам, флуразепам, пероральний мідазолам і триазолам;
- антагоністи рецепторів вазопресину: толваптан.

Лікарські засоби, які є потужними індукторами СYP3A, на тлі застосування яких суттєве зниження концентрації нірматрелвіру / ритонавіру в плазмі крові може бути пов'язане з потенційною втратою вірусологічної відповіді та можливою резистентністю:

- антибіотики: рифампіцин;
- протипухлинні засоби: апалутамід;
- протисудомні засоби: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн;
- лікарські засоби рослинного походження: звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*).

Лікування препаратом Паксловід не можна розпочинати одразу після припинення застосування індукторів СYP3A4 через їх відкладений ефект (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для визначення відповідного часу початку лікування препаратом Паксловід необхідно застосувати багатодисциплінарний підхід (тобто, із залученням лікарів і клінічних фармакологів), який урахуватиме відкладений ефект нещодавно завершеного застосування індуктора СYP3A та необхідність розпочинати лікування препаратом Паксловід протягом 5 днів після появи симптомів COVID-19.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Потенційна здатність інших лікарських засобів впливати на Паксловід.**

Нірматрелвір і ритонавір є субстратами СYP3A.

Одночасне застосування препарату Паксловід з індукторами СYP3A може знизити концентрацію нірматрелвіру та ритонавіру в плазмі крові й зменшити лікувальний ефект препарату Паксловід. Одночасне застосування Паксловід з інгібіторами СYP3A4 може підвищити концентрацію нірматрелвіру та ритонавіру в плазмі крові.

#### **Потенційна здатність Паксловід впливати на дію інших лікарських засобів.**

##### ***Субстрати СYP3A4.***

Паксловід (нірматрелвір / ритонавір) — це потужний інгібітор СYP3A, який підвищує концентрацію в плазмі крові лікарських засобів, які переважно метаболізуються СYP3A. Таким чином, одночасне застосування нірматрелвіру / ритонавіру з лікарськими засобами, кліренс яких суттєво залежить від активності ферменту СYP3A і підвищення концентрації яких пов'язане із серйозними та/або небезпечними для життя реакціями, протипоказано (див. таблицю 4). Супутнє застосування інших субстратів СYP3A4, що може призвести до потенційно значущої взаємодії (див. таблицю 4), слід призначати, лише якщо потенційна користь переважає ризики.

##### ***Субстрати СYP2D6.***

За даними досліджень *in vitro*, ритонавір має високий ступінь подібності з деякими ізоформами цитохрому P450 (СYP) і може пригнічувати окислення з інтенсивністю такого порядку: СYP3A4 > СYP2D6. Одночасне застосування Паксловід із субстратом СYP2D6 може збільшити концентрацію субстрату СYP2D6.

##### ***Субстрати глікопротеїну-Р.***

Паксловід має високий ступінь подібності з глікопротеїном-Р (P-glycoprotein, P-gp) та інгібує цей транспортер. Призначати таку супутню терапію слід з обережністю. У разі одночасного застосування слід ретельно контролювати безпеку й ефективність препарату та за потреби відповідно зменшити дозу або взагалі уникати одночасного застосування.

Паксловід може індукувати глюкуронідацію та окислення за допомогою ізоферментів CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19, таким чином посилюючи біотрансформацію деяких лікарських засобів, які метаболізуються цими шляхами, а також може призвести до зменшення системної дії таких лікарських засобів, що може знизити лікувальний ефект або скоротити його тривалість.

За даними досліджень *in vitro*, нірматрелвір може інгібувати транспортери MDR1, MATE1, OCT1 та OATP1B1 у клінічно значущих концентраціях.

Спеціальні дослідження взаємодій препарату Паксловід з іншими лікарськими засобами свідчать про те, що більшість взаємодій виникають через ритонавір. Таким чином, взаємодії, які спричиняє ритонавір, стосуються також препарату Паксловід.

Наведений у таблиці 4 перелік лікарських засобів є орієнтовним і не містить усіх можливих препаратів, які протипоказані до супутнього застосування з препаратом Паксловід або можуть взаємодіяти з нірматрелвіром / ритонавіром.

Таблиця 4.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Клас лікарських засобів	Лікарський засіб цього класу (змiana значень AUC і C <sub>max</sub> )	Клінічне пояснення
Антагоніст альфа1-адренорецепторів	↑Альфузозин	Підвищена концентрація альфузозину в плазмі крові може спричинити артеріальну гіпотензію тяжкого ступеня, тому його застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Похідні амфетаміну	↑Амфетамін	Ритонавір як антиретровірусний засіб здатний пригнічувати CYP2D6 і, як результат, підвищує концентрації амфетаміну та його похідних. У разі супутнього застосування цих лікарських засобів із Паксловід рекомендується здійснювати ретельний контроль для виявлення побічних реакцій.
Анальгетики	↑Бупренорфін (57 %, 77 %)	Підвищення концентрацій у плазмі крові бупренорфіну та його активного метаболіту не призводить до клінічно значущих фармакодинамічних змін у пацієнтів із толерантністю до опіоїдів. Тому, у разі супутнього застосування бупренорфіну з препаратом Паксловід корекція дози може не знадобитися.
	↑Фентаніл	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач пригнічує CYP3A4 і, як результат, підвищує концентрацію фентанілу в плазмі крові. У разі супутнього застосування фентанілу та ритонавіру рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій (включно з дихальною недостатністю).
	↓Метадон (36 %, 38 %)	У разі супутнього застосування метадоу та ритонавіру (як фармакокінетичного підсилювача) з огляду на індукцію глюкуронізації можна розглянути питання про збільшення дози метадоу. Зважаючи на клінічну відповідь пацієнта на лікування метадоном, також слід розглянути питання про корекцію дози.

	↓Морфін	У разі супутнього застосування морфіну та ритонавіру (як фармакокінетичного підсилювача) концентрації морфіну в плазмі крові можуть зменшитися через індукцію глюкуронізації.
	↑Петидин	Супутнє застосування петидину з ритонавіром може призвести до збільшення інтенсивності або подовження опіоїдного ефекту. Якщо одночасне застосування є необхідним, слід розглянути зменшення дози петидину. Слід контролювати стан пацієнта для виявлення дихальної недостатності та седативного ефекту.
	↓Піроксикам	Зниження впливу піроксикаму через індукування CYP2C9 препаратом Паксловід.
Антиангінальні препарати	↑Ранолазин	У зв'язку з інгібуванням CYP3A ритонавіром очікується підвищення концентрацій ранолазину. Супутнє застосування ритонавіру з ранолазином протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
Антиаритмічні препарати	↑Аміодарон ↑Дронедарон ↑Флекаїнід ↑Пропафенон ↑Хінідин	Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій аміодарону, дронедарону, флекаїніду, пропафенону в плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Дигоксин	Зазначена взаємодія можлива з причини Р-gp-опосередкованого ефлюксу дигоксину, спричиненого ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем. Очікується підвищення концентрації дигоксину. Слід контролювати концентрацію дигоксину (якщо це можливо), а також безпеку та ефективність дигоксину.
Протиастматичні препарати	↓Теофілін (43 %, 32 %)	У разі одночасного застосування з ритонавіром може знадобитися збільшення дози теофіліну через пригнічення CYP1A2.
Протипухлинні препарати	↑Абемацикліб	Концентрація препарату в сироватці крові може збільшуватися внаслідок інгібування CYP3A4 ритонавіром. Слід уникати супутнього застосування абемациклібу та Паксловід. Якщо неможливо уникнути супутнього застосування, необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу абемациклібу. Потрібен ретельний контроль стану пацієнта для виявлення можливих побічних реакцій, пов'язаних з абемациклібом.
	↑Афатиніб	Концентрації в сироватці крові можуть зростати внаслідок пригнічення білка резистентності раку молочної залози (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) та гострого пригнічення Р-gp ритонавіром. Ступінь збільшення AUC та C <sub>max</sub> залежить від часу застосування ритонавіру. Слід з обережністю

		призначати афатиніб у комбінації з ритонавіром (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу афатинібу). Потрібен ретельний контроль стану пацієнта для виявлення можливих побічних реакцій, пов'язаних з афатинібом.
	↑Апалутамід	Апалутамід є помірним і потужним індуктором CYP3A4 і може призвести до послаблення дії нірматрелвіру / ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Концентрація апалутаміду в сироватці крові може збільшитися через інгібування CYP3A ритонавіром, що може спричинити серйозні побічні реакції, зокрема судоми. Супутнє застосування препарату Паксловід з апалутамідом протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Церитиніб	Концентрація церитинібу в сироватці крові може збільшуватися внаслідок інгібування CYP3A та P-gp ритонавіром. Слід з обережністю призначати церитиніб у комбінації з Паксловід. Рекомендації щодо корекції дози церитинібу наведені у інструкції для медичного застосування лікарського засобу церитиніб. Потрібен ретельний контроль стану пацієнта для виявлення можливих побічних реакцій, пов'язаних із церитинібом.
	↑Дазатиніб ↑Нілотиніб ↑Вінбластин ↑Вінкрестин	У разі супутнього застосування з ритонавіром концентрації цих препаратів у сироватці крові можуть бути підвищені, що призводить до збільшення частоти виникнення побічних реакцій.
	↑Енкарафеніб	У разі супутнього застосування з ритонавіром концентрація енкарафенібу в сироватці крові може підвищитися і збільшити ризик токсичності, включно з ризиком розвитку серйозних побічних реакцій, як-от подовження інтервалу QT. Слід уникати супутнього застосування енкарафенібу та ритонавіру. Якщо, на думку лікаря, користь такого застосування переважає потенційні ризики та застосування ритонавіру є обов'язковим, слід ретельно контролювати безпеку терапії для пацієнта.
	↑Фостаматиніб	Супутнє застосування фостаматинібу з ритонавіром може посилити дію метаболіту фостаматинібу R406, що призводить до дозозалежних побічних реакцій, як гепатотоксичність та нейтропенія, артеріальна гіпертензія чи діарея. Рекомендації щодо корекції дози фостаматинібу на випадок виникнення таких реакцій наведені у інструкції для медичного застосування лікарського засобу фостаматиніб.

	↑Ібрутиніб	Ритонавір є інгібітором СУРЗА, тому супутнє застосування ібрутинібу та ритонавіру може підвищувати концентрацію ібрутинібу в сироватці крові. Це збільшує ризик токсичності, зокрема розвитку синдрому лізису пухлини. Слід уникати супутнього застосування ібрутинібу та ритонавіру. Якщо, на думку лікаря, користь такого застосування переважає потенційні ризики та застосування ритонавіру є обов'язковим, слід зменшити дозу ібрутинібу до 140 мг і ретельно контролювати стан пацієнта для виявлення реакцій токсичності.
	↑Нератиніб	Концентрація препарату в сироватці крові може збільшуватися внаслідок інгібування СУРЗА4 ритонавіром. Супутнє застосування нератинібу з препаратом Паксловід протипоказано, оскільки воно може спричинити серйозні та/або небезпечні для життя потенційні реакції, зокрема гепатотоксичність (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Венетоклакс	Ритонавір є інгібітором СУРЗА, тому супутнє застосування венетоклаксу та ритонавіру протипоказане, оскільки на початку лікування та й у фазі насичення воно може підвищувати ризик розвитку синдрому лізису пухлини (див. розділ «Протипоказання» і інструкцію для медичного застосування лікарського засобу венетоклаксу). Для пацієнтів, які завершили фазу насичення та отримують підтримувальну добову дозу венетоклаксу, необхідно зменшити дозу венетоклаксу щонайменше на 75 % у разі застосування з потужними інгібіторами СУРЗА (вказівки щодо дозування венетоклаксу наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу венетоклаксу).
Антикоагулянти	↑Дабігатран (94 %, 133 %)*	Очікується, що супутнє застосування з препаратом Паксловід призведе до підвищення концентрації дабігатрану, що збільшить ризик кровотечі. У такому разі, слід зменшити дозу дабігатрану або взагалі уникати супутнього застосування. Додаткова інформація наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабігатран.
	↑Ривароксабан (153 %, 53 %)	Пригнічення СУРЗА та P-gp призводить до підвищення концентрацій у плазмі крові та посилення фармакодинамічних ефектів ривароксабану що, у свою чергу, може підвищувати ризик кровотечі. Тому пацієнтам, які отримують ривароксабан, не рекомендується застосовувати препарат Паксловід.

	<p>Варфарин  <math>\uparrow\downarrow</math>S-варфарин  (9 %, 9 %)  <math>\downarrow\leftrightarrow</math>R-варфарин (33 %)</p>	<p>У разі застосування варфарину з ритонавіром індукція CYP1A2 та CYP2C9 призводить до зниження концентрацій R-варфарину, водночас мало впливаючи на фармакокінетику S-варфарину. Знижений рівень R-варфарину може зменшити антикоагуляційний ефект, тому в разі супутнього застосування з ритонавіром рекомендується контролювати параметри антикоагуляції.</p>
Протисудомні засоби	<p>Карбамазепін*,  фенобарбітал, фенітоїн</p>	<p>Карбамазепін знижує значення AUC і <math>C_{max}</math> німатрелвіру на 55 % і 43 % відповідно. Фенобарбітал і фенітоїн є потужними індукторами CYP3A4 і можуть призвести до зниження впливу німатрелвіру й ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування препарату Паксловід із карбамазепіном, фенобарбіталом і фенітоїном протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).</p>
	<p><math>\downarrow</math>Дивалпроекс,  ламотриджин, фенітоїн</p>	<p>Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач спричиняє оксидацію ізоферментом CYP2C9 та глюкуронізацію і, як результат, підвищує концентрації протисудомних засобів у плазмі крові. У разі супутнього застосування цих препаратів із ритонавіром рекомендується здійснювати ретельний контроль концентрації протисудомних засобів у сироватці крові або лікувального ефекту. Фенітоїн може знижувати концентрацію ритонавіру в сироватці крові.</p>
Антикортикостероїдні засоби	<p><math>\uparrow</math>Кетоконазол  (у 3,4 раза, 55 %)</p>	<p>Ритонавір пригнічує CYP3A-опосередкований метаболізм кетоконазолу. Через високу частоту виникнення побічних реакцій із боку ШКТ та печінки слід розглянути питання про зниження дози кетоконазолу у разі супутнього застосування із ритонавіром.</p>
Антидепресанти	<p><math>\uparrow</math>Амітриптилін,  флуоксетин, іміпрамін,  нортриптилін,  пароксетин, сертралін</p>	<p>Ритонавір як антиретровірусний засіб здатний пригнічувати CYP2D6 і, як результат, підвищує концентрації амітриптиліну, флуоксетину, іміпраміну, нортриптиліну, пароксетину або сертраліну. У разі супутнього застосування цих препаратів і ритонавіру у дозах, призначених для антиретровірусної терапії, рекомендується ретельно стежити за терапевтичними та побічними реакціями (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
Протиподагричні препарати	<p><math>\uparrow</math>Колхіцин</p>	<p>У разі супутнього застосування колхіцину з ритонавіром очікується підвищення концентрації колхіцину. У пацієнтів, які отримували колхіцин і ритонавір, було зафіксовано взаємодії із небезпечними для життя наслідками та взаємодії з летальними наслідками (пригнічення CYP3A4 та</p>

		P-gr). Супутнє застосування препарату Паксловід із колхіцином протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
Противірусні препарати прямої дії (проти ВГС)	↑Глекапревір / пібрентасвір	Концентрація препарату в сироватці крові може збільшуватися внаслідок інгібування P-gr, BCRP та OATP1B ритонавіром. Супутнє застосування глекапревіру / пібрентасвіру та препарату Паксловід не рекомендується через ризик підвищення активності АЛТ, пов'язаний із підвищенням концентрації глекапревіру.
Антигістамінні препарати	↑Фексофенадин	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач може модифікувати P-gr-опосередкований ефлюкс фексофенадину, що призводить до збільшення концентрацій фексофенадину.
	↑Лоратадин	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач пригнічує CYP3A і, як результат, підвищує концентрацію лоратадину в плазмі крові. У разі супутнього застосування лоратадину та ритонавіру рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій.
	↑Терфенадин	Супутнє застосування препарату Паксловід із терфенадином здатне призвести до підвищення концентрацій останнього в плазмі крові та ризику розвитку серйозних аритмій і тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
Антиретровірусні препарати	↑Ефавіренз (21 %)	Під час супутнього застосування ефавірензу з ритонавіром спостерігалася вища частота виникнення побічних реакцій (таких як, запаморочення, нудоти, парестезії) та відхилень від норми лабораторних показників (підвищення активності печінкових ферментів).
	↑Маравірок (161 %, 28 %)	Ритонавір підвищує концентрації маравіроку в плазмі крові шляхом інгібування ізоферменту CYP3A. Маравірок можна застосовувати разом із ритонавіром для підсилення дії маравіроку. Додаткова інформація наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу маравіроку.
	↓Ралтегравір (16 %, 1 %)	Супутнє застосування ритонавіру та ралтегравіру призводить до незначного зниження рівня ралтегравіру.
	↓Зидовудин (25 %, не визначено)	Ритонавір може спричинити глюкуронізацію зидовудину, що призведе до незначного зниження рівня зидовудину. Корекція дози не потрібна.
Антибактеріальні засоби	↓Атоваквон	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач спричиняє глюкуронізацію і, як результат, підвищує концентрацію атоваквону у плазмі крові. У разі супутнього застосування

		атоваквону з ритонавіром рекомендується здійснювати ретельний контроль концентрації препарату в сироватці крові або лікувального ефекту.
	↑Бедаквілін	Взаємодію саме з ритонавіром не вивчали. Зважаючи на ризик пов'язаних із бедаквіліном побічних реакцій, комбінації бедаквіліну та ритонавіру слід уникати. Якщо користь переважає ризик, супутнє застосування бедаквіліну з ритонавіром слід призначати з обережністю. Рекомендується частіше здійснювати електрокардіографічний моніторинг і контроль активності трансаміназ (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу бедаквіліну).
	↑Кларитроміцин (77 %, 31 %) ↓Метаболіт 14-гідроксикларитроміцин (100 %, 99 %)	З огляду на велике терапевтичне вікно кларитроміцину, немає необхідності зменшувати дозу для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Не слід призначати супутнє застосування кларитроміцину в дозах вище 1 г із ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем. У випадку порушення функції нирок у пацієнтів слід розглянути питання про зниження дози кларитроміцину: для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв дозу слід зменшити на 50 % (інформація щодо пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
	Деламанід	Взаємодію саме з ритонавіром не вивчали. У дослідженні взаємодії із деламанідом у дозі 100 мг двічі на добу та лопінавіром / ритонавіром у дозі 400/100 мг двічі на добу протягом 14 днів у здорових добровольців концентрація метаболіту деламаніду DM-6705 збільшувалася на 30 %. З огляду на ризик подовження комплексу QT, пов'язаного з DM-6705, якщо супутнє застосування деламаніду з ритонавіром вважається необхідним, рекомендується дуже частий моніторинг ЕКГ протягом усього періоду лікування препаратом Паксловід (див. розділ «Особливості застосування» і інструкцію для медичного застосування лікарського засобу деламаніду).
	↑Еритроміцин ↑Ітраконазол*	Ітраконазол підвищує значення AUC і C <sub>max</sub> нірматрелвіру на 39 % і 19 % відповідно. Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач пригнічує CYP3A4 і, як результат, підвищує концентрацію ітраконазолу та еритроміцину в плазмі крові. У разі супутнього застосування еритроміцину або ітраконазолу з ритонавіром рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій.
	↑Фузидова кислота	Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій

		фузидової кислоти й ритонавіру в плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Рифабутин (у 4 рази, 2,5 рази) ↑Метаболіт 25-О-дезацетил-рифабутин (у 38 разів, у 16 разів)	З огляду на значне збільшення АУС рифабутину, для окремих інгібіторів протеаз може бути показане зниження дози рифабутину до 150 мг 3 рази на добу під час супутнього застосування з ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем.
	Рифампіцин	Рифампіцин є потужним індуктором СYP3A4 і може призвести до послаблення дії нірматрелвіру / ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування препарату Паксловід із рифампіцином протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
	Сульфаметоксазол / триметоприм	Корекція дози сульфаметоксазолу / триметоприму під час супутньої терапії ритонавіром не потрібна.
	↓Вориконазол (39 %, 24 %)	Супутнього застосування вориконазолу з ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем слід уникати, якщо оцінка співвідношення користі та ризиків для пацієнта не обґрунтовує застосування вориконазолу.
Антипсихотичні препарати	↑Клозапін ↑Пімозид	Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій клозапіну або пімозиду в плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Галоперидол ↑Рисперидон ↑Тіоридазин	Ритонавір здатний пригнічувати СYP2D6 і, як результат, підвищує концентрації галоперидолу, рисперидону та тіоридазину. У разі супутнього застосування цих препаратів і ритонавіру в дозах, призначених для антиретровірусної терапії, рекомендується ретельно стежити за терапевтичними та побічними реакціями.
	↑Луразидон	У зв'язку з інгібуванням СYP3A ритонавіром очікується підвищення концентрації луразидону. Супутнє застосування ритонавіру з луразидоном протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Кветіапін	Передбачається, що внаслідок інгібування ізоферменту СYP3A ритонавіром зростатиме концентрація кветіапіну, що може призвести до проявів токсичності, пов'язаної із застосуванням кветіапіну з препаратом Паксловід (див. розділ «Протипоказання»).
Препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози	↑Силодозин	Супутнє застосування протипоказане через ризик розвитку постуральної гіпотензії (див. розділ «Протипоказання»).

β2-агоніст (тривалої дії)	↑Сальметерол	Ритонавір інгібує СYP3A4 і, як результат, очікується чітко виражене підвищення концентрації сальметеролу в плазмі крові. Тому супутнє застосування ритонавіру із сальметеролом не рекомендується.
Антагоніст кальцієвих каналів	↑Амлодипін ↑Дилтіазем ↑Ніфедипін	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач або антиретровірусний засіб пригнічує СYP3A4 і, як результат, підвищує концентрацію блокувальних кальцієвих каналів у плазмі крові. У разі супутнього застосування амлодипіну, дилтіазему або ніфедипіну з ритонавіром рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій.
	↑Лерканідипін	Слід уникати супутнього застосування лерканідипіну та препарату Паксловід.
Препарати для лікування захворювань серцево-судинної системи	↑Еплеренон	Супутнє застосування з еплереноном протипоказане через ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»).
	↑Івабрадин	Супутнє застосування з івабрадином протипоказане через ризик розвитку брадикардії або порушень провідності серця (див. розділ «Протипоказання»).
Антагоністи рецепторів ендотеліну	↑Бозентан	Супутнє застосування бозентану та ритонавіру може підвищити максимальну концентрацію бозентану в рівноважному стані ( $C_{max}$ ) та AUC.
	↑Ріоцигуат	Концентрація в сироватці крові може збільшуватися внаслідок інгібування СYP3A та Р-gp ритонавіром. Супутнє застосування ріоцигуату з препаратом Паксловід не рекомендується (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу ріоцигуату).
Похідні ріжків	↑Дигідроерготамін ↑Ергоновін ↑Ерготамін ↑Метилергоновін	Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій похідних ріжків у плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
Препарати для нормалізації моторики шлунково-кишкового тракту	↑Цизаприд	Супутнє застосування препарату Паксловід із цизапридом здатне призвести до підвищення концентрацій останнього в плазмі крові та ризику розвитку серйозних аритмій і тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).
Лікарські засоби рослинного походження	Звіробій звичайний	Під час супутнього застосування препарату Паксловід із рослинними препаратами, які містять звіробій звичайний ( <i>Hypericum perforatum</i> ), існує ризик зниження концентрації нірматрелвіру та ритонавіру в плазмі крові та послаблення їх клінічних ефектів, тому воно протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази	↑Аторвастатин, флувастатин, ловастатин,	Очікується, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, які суттєво залежать від метаболізму СYP3A

	правастатин, розувастатин, симвастатин	(таких як, ловастатин та симвастатин), матимуть помітно підвищені концентрації в плазмі крові в разі комбінації цих препаратів із ритонавіром як антиретровірусним засобом або фармакокінетичним підсилювачем. Оскільки підвищені концентрації ловастатину та симвастатину можуть спровокувати виникнення у пацієнтів міопатії, включно з рабдоміолізом, комбінація цих препаратів із ритонавіром протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Метаболізм аторвастатину менш залежний від СYP3A. Хоча виведення розувастатину не залежить від СYP3A, відзначається збільшення часу дії розувастатину на тлі супутнього застосування з ритонавіром. Механізм такої взаємодії не вивчений, але може призвести до пригнічення транспортера. Якщо застосовувати аторвастатин та розувастатин разом із ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем або антиретровірусним засобом, то дози аторвастатину та розувастатину повинні бути як найнижчими. Метаболізм правастатину та флувастатину не залежить від СYP3A, тому їх взаємодія з ритонавіром не передбачається. Якщо показане лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, рекомендується застосовувати правастатин або флувастатин.
Гормональний контрацептив	↓Етинілестрадіол (40 %, 32 %)	У разі супутнього застосування ритонавіру з етанілестрадіолом можуть знижуватися концентрації етинілестрадіолу, тому слід розглянути питання про застосування разом із ритонавіром як антиретровірусним засобом або фармакокінетичним підсилювачем бар'єрного або інших методів негормональної контрацепції. Ритонавір здатний змінювати профіль маткових кровотеч та зменшувати ефективність контрацептивів, які містять естрадіол.
Імуносупресивні препарати	↑Воклоспорин	Супутнє застосування протипоказане через ризик гострої та/або хронічної токсичної дії на нирки (див. розділ «Протипоказання»).
Імуносупресивні препарати	Інгібітори кальциневрину: ↑Циклоспорин ↑Такролімус  Інгібітори mTOR: ↑Еверолімус ↑Сиролімус	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач пригнічує СYP3A4 і, як результат, підвищує концентрації циклоспорину, еверолімусу, сиролімусу та такролімусу в плазмі крові. Таке супутнє застосування слід призначати лише за умови ретельного та регулярного контролю концентрації імуносупресорів у сироватці крові для зменшення дози імуносупресорів відповідно до останніх рекомендацій та для уникнення надмірної дії та подальшого посилення серйозних побічних реакцій на імуносупресори. Важливо здійснювати

		ретельний і регулярний контроль не тільки під час супутнього застосування препарату Паксловід, але й після завершення такої терапії. Загальною рекомендацією для вирішення складної проблеми взаємодії цих препаратів під час супутнього застосування є консультація багатодисциплінарної групи (див. розділ «Особливості застосування»).
Лікарські засоби від мігрені	↑Елетриптан	Супутнє застосування елетриптану протягом принаймні 72 годин після прийому препарату Паксловід протипоказане через ризик серйозних побічних реакцій, зокрема серцево-судинних і цереброваскулярних подій (див. розділ «Протипоказання»).
Ліпід-модифікуючі препарати	↑Ломітапід	Інгібітори СУР3А4 посилюють дію ломітапиду, а потужні інгібітори збільшують його концентрацію приблизно у 27 разів. Передбачається, що внаслідок інгібування ізоферменту СУР3А ритонавіром зростатиме концентрація ломітапиду. Супутнє застосування препарату Паксловід із ломітапідом протипоказано (див. інструкцію для медичного застосування ломітапиду), (див. розділ «Протипоказання»).
Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ-5)	↑Аванафіл (у 13 разів, у 2,4 раза) ↑Силденафіл (в 11 разів, у 4 рази) ↑Тадалафіл (124 %, ↔) ↑Варденафіл (у 49 разів, у 13 разів)	Супутнє застосування препарату Паксловід з аванафілом, силденафілом, тадалафілом і варденафілом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
Заспокійливі /снодійні засоби	↑Альпразолам (у 2,5 раза, ↔)	Ритонавір інгібує метаболізм альпразоламу. Слід бути обережним у перші дні супутнього застосування альпразоламу з ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем або антиретровірусним засобом, перш ніж посилиться метаболізм альпразоламу.
	↑Буспірон	Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач або антиретровірусний засіб пригнічує СУР3А і, як результат, підвищує концентрацію буспірону в плазмі крові. У разі супутнього застосування буспірону та ритонавіру рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій.
	↑Клоразепат ↑Діазепам ↑Естазолам ↑Флуразепам	Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій клоразепату, діазепаму, естазоламу та флуразепаму в плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).

	<p>↑Мідазолам перорального застосування (1330 %, 268 %)* і мідазолам парентерального застосування для</p>	<p>Мідазолам інтенсивно метаболізується ізоферментом CYP3A4. Супутнє застосування з препаратом Паксловід може призвести до значного підвищення концентрації мідазоламу. Передбачається, що концентрації мідазоламу в плазмі крові будуть значно вищими у разі перорального застосування мідазоламу. Тому не слід комбінувати Паксловід із мідазоламом для перорального застосування (див. розділ «Протипоказання»), а також слід з обережністю призначати препарат Паксловід разом із мідазоламом для парентерального застосування. За даними, отриманими після супутньої терапії мідазоламом для парентерального застосування та іншими інгібіторами протеази, можна зробити припущення про збільшення концентрації в плазмі крові у 3–4 рази.</p> <p>Якщо Паксловід призначати разом із мідазоламом для парентерального застосування, таке лікування потрібно здійснювати у відділенні інтенсивної терапії або в аналогічній установі, де буде забезпечений ретельний клінічний моніторинг та належна медична допомога у разі виникнення дихальної недостатності та/або тривалого седативного ефекту. Слід розглянути питання про корегування дози мідазоламу, особливо у разі застосування більш ніж однієї дози цього препарату.</p>
	<p>↑Триазолам (у &gt; 20 разів, 87 %)</p>	<p>Супутнє застосування ритонавіру здатне призвести до підвищення концентрацій триазоламу в плазмі крові, а тому є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).</p>
Снодійний засіб	<p>↑Золпідем (28 %, 22 %)</p>	<p>Слід з обережністю застосовувати комбінацію золпідему й ритонавіру та ретельно контролювати стан пацієнта щодо надмірного седативного ефекту.</p>
Припинення паління	<p>↓Бупропіон (22 %, 21 %)</p>	<p>Бупропіон здебільшого метаболізується за допомогою CYP2B6. Очікується, що одночасне застосування бупропіону з кількома дозами ритонавіру призведе до зниження рівня бупропіону. Вважається, що такий ефект спричинює посилення метаболізму бупропіону. Однак, оскільки ритонавір продемонстрував пригнічення CYP2B6 in vitro, не слід перевищувати рекомендовану дозу бупропіону. Значної взаємодії з бупропіоном після нетривалого застосування низьких доз ритонавіру (200 мг 2 рази на добу протягом двох днів) не спостерігалось. Це спостереження дозволяє припустити, що зниження концентрацій бупропіону</p>

		розпочинається через декілька днів після початку застосування ритонавіру.
Стероїди	Будесонід Флутиказону пропіонат (інгаляційно, інтраназально або у вигляді ін'єкцій) Триамцинолон	Системна дія кортикостероїдів, включно із синдромом Кушинга та супресією надниркових залоз (у ході досліджень відзначено зниження рівня кортизолу в плазмі крові на 86 %), зафіксована у пацієнтів, які отримували ритонавір та інгаляційний або інтраназальний флутиказону пропіонат. Схожа дія також може виникнути також у разі застосування інших кортикостероїдів, які метаболізуються ізоферментом CYP3A, наприклад будесоніду та триамцинолону. Отже, супутнє застосування глюкокортикоїду та ритонавіру як антиретровірусного засобу або фармакокінетичного підсилювача не рекомендується, якщо потенційна користь лікування не переважає ризик системної дії кортикостероїдів. Слід розглянути питання щодо зниження дози глюкокортикоїду. Водночас необхідно забезпечити ретельний контроль місцевої та системної дії глюкокортикоїду або перейти на глюкокортикоїд, який не є субстратом CYP3A4 (як-от беклометазон).
	↑ Дексаметазон	Крім того, у разі відмови від глюкокортикоїдів існує необхідність у поступовому зменшенні дози препарату протягом тривалого часу.  Ритонавір як фармакокінетичний підсилювач або антиретровірусний засіб пригнічує CYP3A і, як результат, підвищує концентрацію дексаметазону в плазмі крові. У разі супутнього застосування дексаметазону та ритонавіру рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій.
	↑ Преднізолон (28 %, 9 %)	У разі супутнього застосування преднізолону та ритонавіру рекомендується ретельне спостереження терапевтичних та побічних реакцій. AUC метаболіту та преднізолону зростає на 37 % та 28 % через 4 та 14 днів застосування ритонавіру відповідно.
Замісна терапія гормонами щитоподібної залози	Левотироксин	У післяреєстраційний період надходили повідомлення про взаємодію між лікарськими засобами, що містять ритонавір, та левотироксином. Пацієнтам, які отримують левотироксин, необхідно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ) як мінімум протягом місяця після початку та/або закінчення лікування ритонавіром.
Антагоністи рецепторів вазопресину	↑ Толваптан	Супутнє застосування протипоказане через ризик розвитку зневоднення, гіповолемії та гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання»).

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; AUC — площа під фармакокінетичною кривою.

\* Результати досліджень ВЛЗ препарату Паксловід з іншими препаратами.

### ***Особливості застосування.***

Ризик виникнення серйозних побічних реакцій внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Усунення взаємодій лікарських засобів (ВЛЗ) у пацієнтів із високим ризиком захворювання на COVID-19, які отримують супутню терапію кількома препаратами, може бути складним процесом і вимагати глибокого розуміння сутності та ступеня взаємодії препарату Паксловід з усіма супутніми препаратами. Для усунення ВЛЗ у деяких пацієнтів слід розглянути необхідність застосування багатодисциплінарного підходу (тобто, із залученням лікарів і клінічних фармакологів), зокрема в разі припинення супутньої терапії, зменшення дози препаратів супутньої терапії або потреби моніторингу побічних реакцій.

*Вплив препарату Паксловід на дію інших лікарських засобів.*

Початок застосування Паксловід (інгібітора СYP3A) пацієнтами, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються СYP3A, або початок застосування лікарських засобів, що метаболізуються СYP3A, пацієнтами, які вже отримують Паксловід, може підвищити концентрацію у плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються СYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Однчасне застосування Паксловід з інгібіторами кальциневрину та інгібіторами mTOR.*

Необхідна консультація міждисциплінарної групи (наприклад, із залученням лікарів, фахівців з імуносупресивної терапії та/або спеціалістів з клінічної фармакології), щоб впоратися зі складністю спільного застосування шляхом ретельного та регулярного моніторингу концентрації імуносупресантів у сироватці крові та коригування дози імуносупресанта відповідно до останніх рекомендацій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Вплив інших лікарських засобів на дію препарату Паксловід.*

Початок застосування інгібіторів чи індукторів СYP3A може відповідно збільшити або знизити концентрацію препарату Паксловід.

Ці взаємодії можуть призвести до:

- клінічно значущих побічних реакцій, які можуть спричинити серйозні, небезпечні для життя явища або летальні наслідки через посилення дії супутніх лікарських засобів;
- клінічно значущих побічних реакцій через посилення дії препарату Паксловід;
- утрати лікувального ефекту препарату Паксловід та можливого формування резистентності вірусу.

Перелік лікарських засобів, протипоказаних для одночасного застосування з нирматрелвіром / ритонавіром, і потенційно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами наведено в таблиці 4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). До терапії препаратом Паксловід і під час неї необхідно враховувати потенційні взаємодії з іншими лікарськими засобами. Під час терапії препаратом Паксловід слід переглядати супутню терапію і контролювати стан пацієнта для виявлення побічних реакцій, пов'язаних із супутнім застосуванням певних лікарських засобів.

*Реакції гіперчутливості.*

Під час терапії препаратом Паксловід було зафіксовано випадки анафілаксії та інші реакції гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»). Надходили повідомлення про випадки токсичного епідермального некролізу та синдрому Стівенса-Джонсона, які виникали під час застосування ритонавіру, компонента препарату Паксловід (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу «Норвір»). У разі виникнення ознак і симптомів клінічно значущої реакції гіперчутливості або анафілаксії слід негайно припинити застосування препарату Паксловід і призначити відповідне лікування та/або підтримувальну терапію.

*Тяжке порушення функції нирок.*

Наразі відсутні клінічні дані щодо пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (включно з пацієнтами з ТСНН). Фармакокінетичні дані (див. розділ «Фармакокінетика») вказують на те, що застосування препарату Паксловід пацієнтами з порушенням функції нирок тяжкого ступеня може призвести до його надмірної дії з потенційною токсичністю. Наразі немає жодних конкретних рекомендацій щодо корекції дози препарату, оскільки триває спеціальне

дослідження. Таким чином, препарат Паксловід не слід призначати пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (рШКФ < 30 мл/хв, включно з пацієнтами з ТСНН на гемодіалізі).

*Тяжке порушення функції печінки.*

Наразі відсутні фармакокінетичні й клінічні дані щодо застосування препарату у пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Таким чином, Паксловід не слід призначати пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня.

*Гепатотоксичність.*

У пацієнтів, які отримували ритонавір, спостерігалися підвищення активності печінкових трансаміназ, клінічний гепатит і жовтяниця. Тому, пацієнтам із захворюваннями печінки, відхиленнями від норми показників печінкових проб або гепатитом призначати препарат Паксловід слід з обережністю.

*Ризик розвитку резистентності вірусу ВІЛ-1.*

Оскільки нірматрелвір застосовують одночасно з ритонавіром, в осіб із неконтрольованою або недіагностованою інфекцією ВІЛ-1 існує певний ризик розвитку резистентності вірусу ВІЛ-1 до інгібіторів протеази ВІЛ.

*Допоміжні речовини.*

Таблетки нірматрелвіру містять лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як, непереносимість галактози, тотальна лактазна недостатність або синдром мальабсорбції глюкози й галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Таблетки нірматрелвіру й ритонавіру містять менш ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто практично «не містять натрію».

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Жінки репродуктивного віку.

Наразі відсутні дані щодо застосування препарату Паксловід вагітними жінками, які б дозволили повідомляти пацієнтам про пов'язаний із лікуванням ризик порушення розвитку плоду. Під час лікування препаратом Паксловід і протягом 7 днів після його завершення (як запобіжний захід) жінкам репродуктивного віку слід запобігати виникненню вагітності.

Застосування ритонавіру може знизити ефективність комбінованих гормональних контрацептивів. Пацієнтам, які застосовують комбіновані гормональні контрацептиви, слід рекомендувати використовувати ефективний альтернативний метод контрацепції або додатковий бар'єрний метод контрацепції під час лікування препаратом Паксловід і до закінчення одного менструального циклу після завершення терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність.

Дані щодо застосування препарату Паксловід у вагітних жінок обмежені.

Під час досліджень нірматрелвіру на кроликах було виявлено ембріофетальну токсичність (зниження маси тіла плода), проте у щурів такий ефект не відзначався (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки препарату»).

Дані у жінок, які застосовували ритонавір у період вагітності, не свідчать про збільшення частоти випадків вад розвитку порівняно з показниками, отриманими під час популяційних спостережень за виникненням вад розвитку.

У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність ритонавіру (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки препарату»).

Паксловід не рекомендується застосовувати у період вагітності, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні методи контрацепції, за винятком випадків, коли лікування препаратом Паксловід однозначно показане відповідно до клінічного стану жінки.

Годування груддю.

Дані щодо застосування препарату Паксловід у жінок, які годують груддю, відсутні.

Невідомо, чи екскретується нірматрелвір у грудне молоко людини чи тварин, а також немає даних про вплив препарату на новонароджених / немовлят на грудному вигодовуванні або на лактацію. Обмежені опубліковані дані свідчать про те, що ритонавір потрапляє в грудне молоко. Немає інформації про вплив ритонавіру на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, або про вплив препарату на лактацію. Тому не можна виключити ризик для новонароджених /

немовлят. Під час лікування препаратом Паксловід і протягом 7 днів після його завершення (як запобіжний захід) жінки мають припинити грудне вигодовування.

#### Вплив на репродуктивну функцію.

Дані про вплив препарату Паксловід (нірматрелвіру та ритонавіру) або лише ритонавіру на репродуктивну функцію людини відсутні. Під час досліджень нірматрелвіру й ритонавіру як окремих препаратів у щурів не було виявлено жодного впливу на фертильність (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки препарату»).

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Паксловід не впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

#### *Спосіб застосування та дози.*

##### Дози.

Рекомендована доза становить 300 мг нірматрелвіру (дві таблетки по 150 мг) і 100 мг ритонавіру (одна таблетка 100 мг) одночасно. Цю дозу слід застосовувати перорально кожні 12 годин протягом 5 днів. Лікування препаратом Паксловід слід розпочати якнайшвидше після встановлення діагнозу COVID-19 і протягом 5 днів після появи симптомів. Рекомендується пройти повний курс терапії тривалістю 5 днів, навіть якщо після початку лікування препаратом Паксловід пацієнт потребує госпіталізації через тяжку або критичну форму COVID-19.

У разі відхилення від установленної схеми лікування до 8 годин пацієнт має якнайшвидше прийняти пропущену дозу та повернутися до звичайного графіку застосування препарату. Якщо відхилення перевищує 8 годин, пацієнт не має приймати пропущену дозу та йому треба прийняти чергову дозу згідно звичайного графіку. Пацієнт не має застосовувати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену.

#### *Особливі групи пацієнтів.*

##### Порушення функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня (рШКФ від  $\geq 60$  до  $< 90$  мл/хв) не потребують корекції дози препарату. Дозу препарату Паксловід для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (рШКФ від  $\geq 30$  до  $< 60$  мл/хв) слід зменшити до 150 мг/100 мг нірматрелвіру / ритонавіру кожні 12 годин протягом 5 днів. Це допоможе уникнути надмірної дії препарату (така корекція дози не досліджувалася в клінічних умовах). Препарат Паксловід не слід призначати пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня [рШКФ  $< 30$  мл/хв, включно з пацієнтами з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) на гемодіалізі] (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

##### Особливі рекомендації для пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня.

Блістер препарату для щоденного застосування має дві окремі частини. У кожній із них міститься дві таблетки нірматрелвіру та одна таблетка ритонавіру, що відповідає стандартній добовій дозі.

Саме тому пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня слід попередити про те, що кожні 12 годин вони мають застосовувати лише одну таблетку нірматрелвіру з таблеткою ритонавіру.

##### Порушення функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції печінки легкого (клас А за шкалою Чайлда–П'ю) або помірного ступеня (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) не потребують корекції дози препарату Паксловід. Паксловід протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

##### Супутня терапія за схемою, яка містить ритонавір або кобіцистат.

Корекція дози препарату Паксловід не потрібна. Пацієнтам із діагнозом інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або вірусом гепатиту С (ВГС), які отримують терапію за схемою, що містить ритонавір або кобіцистат, слід продовжувати лікування згідно з показаннями.

**Спосіб застосування.**

Для перорального застосування.

Нірматрелвір слід застосовувати одночасно з ритонавіром. Недотримання вказівок щодо одночасного застосування нірматрелвіру з ритонавіром завадить досягти концентрації діючої речовини в плазмі крові, необхідної для отримання бажаного лікувального ефекту.

Паксловід можна застосовувати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими. Не слід розжовувати, розламувати чи подрібнювати таблетки, оскільки дані щодо такого застосування наразі відсутні.

**Діти.**

Безпека та ефективність застосування препарату Паксловід у пацієнтів віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

**Передозування.**

Лікування передозування препаратом Паксловід повинно передбачати загальні підтримувальні заходи, що містять моніторинг показників життєво важливих функцій та спостереження за клінічним станом пацієнта. Спеціального антидота на випадок передозування препаратом Паксловід не існує.

**Побічні реакції.****Резюме профілю безпеки.**

Під час лікування препаратом Паксловід (нірматрелвір / ритонавір 300 мг/100 мг) найчастіше фіксувалися такі побічні реакції: дисгевзія (5,6 %), діарея (3,1 %), головний біль (1,4 %) і блювання (1,1 %).

**Список побічних реакцій у вигляді таблиці.**

Профіль безпеки препарату визначається за побічними реакціями, про які повідомляють лікарі під час клінічних досліджень та власне пацієнти.

Побічні реакції, зазначені в таблиці 5, класифіковані за системно-органним класом та частотою виникнення. Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Таблиця 5.

**Побічні реакції на препарат Паксловід**

Системно-органний клас	Категорія частоти виникнення	Побічні реакції
Розлади з боку імунної системи	Нечасто	Гіперчутливість, зокрема свербіж і висип
	Рідко	Анафілаксія
Розлади з боку нервової системи	Часто	Дисгевзія, головний біль
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, блювання, нудота
	Нечасто	Біль у животі
Загальні розлади та реакції в місці введення	Рідко	Погане самопочуття

**Повідомлення про підозрювані побічні реакції.**

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг та по 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг у блістері, по 5 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ  
/ Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина  
/ Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

*або\**

**Виробник.**

Пфайзер Італія С.р.л.  
/ Pfizer Italia S.r.l.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія  
/ Localita Marino del Tronto – 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.

*або\**

**Виробник.**

Пфайзер Ірландія Фармасьютікалз  
/ Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Літл Коннелл, Ньюбрідж, Ірландія.  
/ Little Connell, Newbridge, Ireland.

*\* У інструкції, що вкладена в картонну упаковку, зазначається лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*

**Дата останнього перегляду.**