

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТ

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Raxlovid 150 mg + 100 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка розова филмирана таблетка съдържа 150 mg нирматрелвир (nirmatrelvir).  
Всяка бяла филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

#### Помощни вещества с известно действие

Всяка розова 150 mg филмирана таблетка нирматрелвир съдържа 176 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

#### Нирматрелвир

Филмирана таблетка (таблетка).

Розова, овална, с размери приблизително 17,6 mm дължина и 8,6 mm ширина, с вдлъбнато релефно означение „PFE“ на едната страна и „3CL“ на другата.

#### Ритонавир

Филмирана таблетка (таблетка).

Бели до почти бели таблетки с форма на капсула, с размери приблизително 17,1 mm дължина и 9,1 mm ширина, с вдлъбнато релефно означение „Н“ на едната страна и „R9“ на другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Raxlovid е показан за лечение на коронавирусна болест 2019 (COVID-19) при възрастни, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са с повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19 (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната дозировка е 300 mg нирматрелвир (две таблетки 150 mg) със 100 mg ритонавир (една таблетка 100 mg), всичките приемани заедно перорално на всеки 12 часа за

5 дни. Paxlovid трябва да се приложи възможно най-скоро след диагностициране на COVID-19 и в рамките на 5 дни от поява на симптом. Препоръчва се завършването на пълния 5-дневен курс на лечение, дори ако се наложи хоспитализация на пациента поради тежка или критична форма на COVID-19 след започване на лечение с Paxlovid.

Ако пациентът пропусне доза Paxlovid и са изминали не повече от 8 часа от времето, по което обикновено тя се приема, пациентът трябва да я приеме възможно най-скоро и да възобнови нормалната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза и са изминали повече от 8 часа, той не трябва да приема пропуснатата доза, а трябва да приеме следващата доза в редовното планирано време. Пациентът не трябва да приема двойна доза, за да компенсира пропуснатата доза.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR  $\geq 60$  до  $< 90$  ml/min). При пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR  $\geq 30$  до  $< 60$  ml/min) дозата Paxlovid трябва да се намали до 150 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир на всеки 12 часа за 5 дни, за да се избегне свръхекспозиция (тази корекция на дозата не е клинично изследвана). Paxlovid не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане [eGFR  $< 30$  ml/min, включително пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (End Stage Renal Disease, ESRD), които са на хемодиализа] (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### **Специално внимание при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане**

Блистерът с дневна доза има две отделни части, като всяка от тях съдържа две таблетки нирматрелвир и една таблетка ритонавир, приложението на които съответства на стандартната дневна доза .

Обаче пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане трябва да бъдат предупредени за това, че трябва да приемат само по една таблетка нирматрелвир с таблетката ритонавир на всеки 12 часа.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата Paxlovid при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Paxlovid не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Съпътстваща терапия със схема, съдържаща ритонавир или кобицистат*

Не е необходима корекция на дозата Paxlovid. Пациентите, диагностицирани с инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) или с вируса на хепатит С (HCV), които получават лечение по схема, съдържаща ритонавир или кобицистат, трябва да продължат лечението, както е предписано.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Paxlovid при пациенти на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

### Начин на приложение

За перорално приложение.

Нирматрелвир трябва да се прилага едновременно с ритонавир. Ако нирматрелвир не се приложи едновременно с ритонавир, това ще доведе до плазмени нива на активното вещество, които ще са недостатъчни за постигане на желаните терапевтични ефекти.

Raxlovid може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават, тъй като към момента липсват данни за този начин на приложение.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лекарствените продукти, изброени по-долу, са ориентировъчни и не представляват изчерпателен списък на всички възможни лекарствени продукти, които могат да са противопоказани с Raxlovid.

Лекарствени продукти, чийто клирънс силно зависи от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи реакции.

- Алфа-1 адренорецепторен антагонист: алфузосин
- Антистенокардни средства: ранолазин
- Антиаритмични средства: дронедарон, пропрафенон, хинидин
- Противоракови средства: нератиниб, венетоклак
- Средства срещу подагра: колхицин
- Антихистамини: терфенадин
- Антипсихотици/невролептици: луразидон, пимозид, кветиапин
- Лекарствени продукти за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия: силодозин
- Сърдечносъдови лекарствени продукти: еплеренон, ивабрадин
- Ерготаминови деривати: дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин
- Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет: цизаприд
- Имуносупресанти: воклоспорин
- Липидомодифициращи средства:
  - HMG Co-A редуктазни инхибитори: ловастатин, симвастатин
  - Инхибитор на микрозомален триглицерид трансферен протеин (МТТР): ломитапид
- Лекарствени продукти за лечение на мигрена: елетриптан
- Антагонисти на минералкортикоидния рецептор: финеренон
- Опиоидни антагонисти: налоксегол
- Инхибитори на PDE5: аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил
- Седативи/хипнотици: клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам
- Вазопресин-рецепторни антагонисти: толваптан

Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A, значително понижават плазмените концентрации на нирматрелвир/ритонавир, което може да бъде свързано с потенциал за загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност.

- Антибиотици: рифампицин, рифапентин
- Противоракови лекарства: апалутамид
- Антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон
- Потенциатори на регулатора на трансмембранната проводимост при муковисцидоза: лумакафтор/ивакафтор
- Билкови продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Приемът на Raxlovid не може да се започне непосредствено след спиране на лечение с CYP3A4 индуктори поради забавеното спиране на действието на наскоро преустановения CYP3A4 индуктор (вж. точка 4.5).

Трябва да се обмисли мултидисциплинарен подход (напр. включване на лекари и специалисти по клинична фармакология) за определяне на подходящото време за започване на Paxlovid, като се вземе предвид забавеното спиране на действието на наскоро преустановения СУРЗА индуктор и необходимостта от започване на Paxlovid в рамките на 5 дни от появата на симптомите.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Риск от сериозни нежелани реакции поради взаимодействия с други лекарствени продукти

Подходът за контрол на лекарствените взаимодействия (ЛВ) при високорискови пациенти с COVID-19, получаващи множество съпътстващи лекарства, може да е комплексен и да изисква цялостно разбиране на естеството и степента на взаимодействие с всички съпътстващи лекарства. При някои пациенти трябва да се обмисли използване на мултидисциплинарен подход (напр. включване на лекари и специалисти по клинична фармакология) за контрол на ЛВ, особено ако спрат приема на съпътстващи лекарства, тяхната доза бъде намалена или е необходимо проследяване на нежеланите реакции.

##### *Ефекти на Paxlovid върху други лекарствени продукти*

Започването на Paxlovid, който е СУРЗА инхибитор, при пациентите, получаващи лекарствени продукти, които се метаболизират от СУРЗА, или започването на лекарствени продукти, метаболизирани от СУРЗА, при пациентите, които вече получават Paxlovid, може да повиши плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от СУРЗА (вж. точка 4.5).

##### *Едновременно приложение на Paxlovid с инхибитори на калциневрин и инхибитори на mTOR*

Необходима е консултация с мултидисциплинарен екип (напр. включващ лекари, специалисти по имunosупресивна терапия и/или специалисти по клинична фармакология) за справяне с комплексността на това едновременно приложение чрез внимателно и редовно проследяване на серумните концентрации и коригиране на дозата на имunosупресора в съответствие с актуалните указания (вж. точка 4.5).

##### *Ефекти на други лекарствени продукти върху Paxlovid*

Започването на лекарствени продукти, които инхибират или индуцират СУРЗА, може съответно да повиши или понижи концентрациите на Paxlovid.

Тези взаимодействия могат да доведат до:

- Клинично значими нежелани реакции, потенциално водещи до тежки, животозастрашаващи или летални събития поради по-високите експозиции на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти.
- Клинично значими нежелани реакции поради по-високите експозиции на Paxlovid.
- Загуба на терапевтичен ефект на Paxlovid и възможно развитие на вирусна резистентност.

Вижте Таблица 1 за лекарствени продукти, които са противопоказани за съпътстваща употреба с нирматрелвир/ритонавир, и за потенциално значими взаимодействия с други лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Преди и по време на терапия с Paxlovid трябва да се вземе предвид потенциалът за взаимодействия с други лекарствени продукти; по време на терапията с Paxlovid трябва да се проверява какви лекарствени продукти приема пациентът и да се наблюдава за нежелани реакции, свързани със съпътстващите лекарствени продукти.

##### Реакции на свръхчувствителност

Получени са съобщения за анафилаксия, реакции на свръхчувствителност и сериозни кожни реакции (включително токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson) при употребата на Paxlovid (вж. точка 4.8). При поява на признаци и симптоми на клинично значима свръхчувствителност или анафилаксия, незабавно прекратете Paxlovid и започнете подходящо лечение и/или поддържащи грижи.

#### Тежка степен на бъбречно увреждане

Липсват клинични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (включително пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, ESRD). Въз основа на фармакокинетични данни (вж. точка 5.2) употребата на Paxlovid при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане би могла да доведе до свръхекспозиция с потенциална токсичност. На този етап не може да се даде препоръка по отношение на коригиране на дозата, тъй като се очакват данни от специално проучване. Поради това, Paxlovid не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min, включително пациенти с ESRD, които са на хемодиализа).

#### Тежка степен на чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични и клинични данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това, Paxlovid не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

#### Хепатотоксичност

При пациенти, получаващи ритонавир, са наблюдавани повишения на чернодробните трансаминази, клинично изявен хепатит и жълтеница. Поради това трябва да се обръща особено внимание при приложение на Paxlovid при пациенти със съществуващи чернодробни заболявания, отклонения в чернодробните ензими или хепатит.

#### Повишаване на кръвното налягане

Съобщава се за случаи на хипертония, обикновено не тежки и преходни, по време на лечение с Paxlovid. Трябва да се обръща специално внимание, включително редовно да се проследява кръвното налягане, при пациенти в старческа възраст, тъй като те са с по-висок риск от получаване на сериозни усложнения, свързани с хипертония.

#### Риск от развитие на HIV-1 резистентност

Тъй като нирматрелвир се прилага едновременно с ритонавир, може да съществува риск от развитие на резистентност на HIV-1 към HIV протеазни инхибитори при лица с неконтролирана или недиагностицирана HIV-1 инфекция.

#### Помощни вещества

Таблетките нирматрелвир съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Всяка от таблетките нирматрелвир и ритонавир съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на други лекарствени продукти върху Paxlovid

Нирматрелвир и ритонавир са субстрати на CYP3A.

Едновременното приложение на Paxlovid с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, могат да понижат плазмените концентрации на нирматрелвир и ритонавир и да намалят терапевтичния ефект на Paxlovid.

Едновременното приложение на Paxlovid с лекарствен продукт, който инхибира CYP3A4, може да повиши плазмените концентрации на нирматрелвир и ритонавир.

#### Ефекти на Paxlovid върху други лекарствени продукти

##### *Лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4*

Paxlovid (нирматрелвир/ритонавир) е мощен инхибитор на CYP3A и повишава плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP3A. Поради това съпътстващата употреба на нирматрелвир/ритонавир с лекарствени продукти, чийто клирънс в голяма степен зависи от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи събития, са противопоказани (вж. Таблица 1). Съпътстващата употреба с други субстрати на CYP3A4, което може да доведе до потенциално значими взаимодействия (вж. Таблица 1), трябва да се обмисля само ако ползите превишават рисковете.

##### *Лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2D6*

Въз основа на *in vitro* проучвания, ритонавир има висок афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния ред: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното приложение на Paxlovid с лекарства, които са субстрати на CYP2D6, може да повиши концентрацията на субстратите на CYP2D6.

##### *Лекарствени продукти, които са субстрати на P-гликопротеин*

Paxlovid също има висок афинитет към P-гликопротеин (P-gp) и може да инхибира този транспортер. Поради това трябва да се обръща особено внимание в случай на съпътстваща употреба. Трябва да се извършва внимателно лекарствено мониториране по отношение на безопасност и ефикасност, като намаляването на дозата може съответно да се адаптира, или да се избягва съпътстваща употреба.

Paxlovid може да индуцира глюкуронирането и окислението чрез CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, което ще ускори биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които използват тези пътища на метаболизъм, в резултат на което системната експозиция на тези лекарствени продукти ще е по-ниска, което може да доведе до намален терапевтичен ефект или да съкрати продължителността му.

Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че нирматрелвир има потенциал да инхибира MDR1 и OATP1B1 при клинично значими концентрации.

Проучванията за лекарствени взаимодействия, проведени с Paxlovid, сочат, че лекарствените взаимодействия се дължат главно на ритонавир. Поради това лекарствените взаимодействия, отнасящи се за ритонавир, са приложими за Paxlovid.

Лекарствените продукти, изброени в Таблица 1 са ориентировъчни и не представляват пълен списък на всички възможни лекарствени продукти, които са противопоказани или могат да взаимодействат с нирматрелвир/ритонавир.

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
Алфа-1-адренорецепторни антагонисти	↑Алфузосин	Повишената плазмена концентрация на алфузосин може да доведе до тежка хипотония и поради това е противопоказан (вж. точка 4.3).
	↑Тамсулозин	Тамсулозин се метаболизира екстензивно, главно от CYP3A4 и CYP2D6, като и двата се инхибират от ритонавир. Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.
Производни на амфетамина	↑Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, най-вероятно инхибира CYP2D6 и поради това се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно наблюдение за нежелани реакции, когато тези лекарства се прилагат едновременно с Paxlovid.
Аналгетици	↑Бупренорфин (57%, 77%)	Повишенията в плазмените нива на бупренорфин и неговия активен метаболит не водят до клинично значими фармакодинамични промени в популация пациенти с толерантност към опиоиди. Поради това е възможно да не се наложи корекция на дозата на бупренорфин, когато двата продукта се прилагат заедно.
	↑Фентанил, ↑Оксикодон	Ритонавир инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на тези наркотични аналгетици. Ако е необходима съпътстваща употреба с Paxlovid, обмислете понижаване на дозата на тези наркотични аналгетици и внимателно проследете терапевтичните ефекти и нежеланите реакции (включително потискане на дишането). Вижте отделните КХП за повече информация.

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	↓Метадон (36%, 38%)	Възможно е да е необходима повишена доза метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер, поради индукция на глюкуронирането. Трябва да се обмисли корекция на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.
	↓Морфин	Нивата на морфин може да са понижени поради индукция на глюкуронирането от едновременно приложения, като фармакокинетичен ехансер, ритонавир.
	↑Петидин	Съпътстващата употреба може да доведе до повишаване или удължаване на опиоидните ефекти. Ако едновременното приложение е необходимо, обмислете намаляване на дозата петидин. Наблюдавайте за потискане на дишането и седиране.
	↓Пироксикам	Понижена експозиция на пироксикам поради CYP2C9 индукция от Paxlovid.
Антистенокардни средства	↑Ранолазин	Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир се очаква концентрацията на ранолазин да се повиши. Съпътстващото приложение с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3).
Антиаритмични средства	↑Амиодарон ↑Флекаинид	Поради риска от значително повишение на експозицията на амиодарон или флекаинид и по този начин на свързаните с тях нежелани реакции, едновременната употреба трябва да се избягва, освен ако не е направена мултидисциплинарна консултация за безопасен избор на тази опция.



**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	↑Дигоксин	Това взаимодействие може да се дължи на това, че ритонавир модифицира медирания от P-гр ефлукс на дигоксин, когато ритонавир е дозиран като фармакокинетичен енхансер. Очаква се концентрацията на дигоксин да се повиши. Ако е възможно, проследявайте нивата на дигоксин и свързаните с неговото приложение безопасност и ефикасност.
	↑Дизопирамид	Ритонавир може да повиши плазмените концентрации на дизопирамид, което може да доведе до повишен риск от нежелани събития, като сърдечни аритмии. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва терапевтичен мониторинг на дизопирамид, ако е наличен.
	↑Дронедарон, ↑Пропафенон, ↑Хинидин	Едновременната употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишени плазмени концентрации на дронедарон, пропафенон и хинидин и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3).
Антиастматични средства	↓Теофилин (43%, 32%)	Възможно е при едновременно приложение с ритонавир да се наложи прием на по-висока доза теофилин поради индукция на CYP1A2.
Противоракови средства	↑Абемациклиб	Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Съпътстващата употреба на абемациклиб и Paxlovid трябва да се избягва. Ако съпътстващата употреба е оценена като неизбежна, вижте КХП на абемациклиб относно препоръките за корекция на дозата. Проследявайте за НЛР, свързани с абемациклиб.
	↑Афатиниб	Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране от ритонавир на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) и бързо и силно изразено инхибиране на P-гр. Степента на повишаване на AUC и C <sub>max</sub> зависи от времето на приложение на ритонавир. Трябва да се обръща особено внимание при приложението на афатиниб с

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Апалутаамид</p> <p>↑Церитиниб</p> <p>↑Дазатиниб, ↑Нилотиниб, ↑Винбластин, ↑Винкристин</p> <p>↑Енкорафениб ↑Ивосидениб</p>	<p>Raxlovid (вж. КХП на афатиниб). Проследявайте за НЛР, свързани с афатиниб.</p> <p>Апалутаамид е умерен до силен индуктор на СYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на нирматрелвир/ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, серумните концентрации на апалутаамид може да са повишени, когато се прилага едновременно с ритонавир, което води до потенциал за сериозни нежелани събития, включително припадъци. Съпътстващата употреба на Raxlovid с апалутаамид е противопоказана (вж. точка 4.3).</p> <p>Серумните концентрации на церитиниб може да са повишени поради инхибиране на СYP3A и P-gp от ритонавир. Трябва да се обръща особено внимание при приложение на церитиниб с Raxlovid. Вижте КХП на церитиниб относно препоръките за корекция на дозата. Проследявайте за НЛР, свързани с церитиниб.</p> <p>Серумните концентрации може да са повишени, когато се прилага едновременно с ритонавир, което потенциално води до повишена честота на нежеланите събития.</p> <p>Серумните концентрации на енкорафениб или ивосидениб може да са повишени, когато се прилага едновременно с ритонавир, което може да повиши риска от токсичност, включително на риска от сериозни нежелани събития като удължаване на QT интервала. Да се избягва съпътстващата употреба на енкорафениб или ивосидениб. Ако се счита, че ползата превишава риска и ритонавир трябва да се използва, пациентите трябва внимателно да се</p>

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Фостаматиниб</p> <p>↑Ибрутиниб</p> <p>↑Нератиниб</p> <p>↑Венетоклакс</p>	<p>проследяват по отношение на безопасността .</p> <p>Съпътстващата употреба на фостаматиниб с ритонавир може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, което води до дозозависими нежелани събития като хепатотоксичност, неутропения, хипертония или диария. Вижте КХП на фостаматиниб относно препоръките за намаляване на дозата, ако се появят такива събития.</p> <p>Серумната концентрация на ибрутиниб може да е повишена поради инхибиране на СУР3А от ритонавир, което води до повишен риск от токсичност, включително риск от тумор-лизис синдром. Съпътстващата употреба на ибрутиниб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата превишава риска и ритонавир трябва да се използва, намалете дозата ибрутиниб до 140 mg и проследявайте внимателно пациентите за токсичност.</p> <p>Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на СУР3А4 от ритонавир. Съпътстващата употреба на нератиниб с Paxlovid е противопоказана поради потенциално сериозни и/или животозастрашаващи реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).</p> <p>Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на СУР3А от ритонавир, което води до повишен риск от тумор-лизис синдром при започване на приложението и през фазата на повишаване на дозата, и затова е противопоказано да се използват заедно (вж. точка 4.3 и се обърнете за референция към КХП на венетоклакс). При пациентите, които са завършили фазата на увеличаване на дозата и са на установена дневна доза</p>

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
		венетоклакс, намалете дозата венетоклакс най-малко със 75%, когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (вж. КХП на венетоклакс за инструкции относно дозирането).
Антикоагуланти	<p>↑Апиксабан</p> <p>↑Дабигатран (94%, 133%)*</p> <p>↑Ривароксабан (153%, 53%)</p> <p>Варфарин,            ↑↓S-варфарин (9%, 9%),            ↓↔R-варфарин (33%)</p>	<p>Комбинирани P-гр и мощни инхибитори на CYP3A4 повишават кръвните нива на апиксабан и риска от кървене. Препоръките за дозата при едновременно приложение на апиксабан с Paxlovid зависи от дозата на апиксабан. Вижте КХП на апиксабан за повече информация.</p> <p>Очаква се съпътстващата употреба на Paxlovid да повиши концентрациите на дабигатран, което води до повишаване на риска от кървене. Намалете дозата на дабигатран или избягвайте съпътстваща употреба. Вижте КХП на дабигатран за допълнителна информация.</p> <p>Инхибирането на CYP3A и P-гр води до повишени плазмени нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Поради това употребата на Paxlovid не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.</p> <p>Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато при S-варфарин се наблюдава слаб ефект по отношение на фармакокинетиката, когато се прилагат едновременно с ритонавир. Понижените нива на R-варфарин могат да доведат до намален антикоагулантен ефект, поради което се препоръчва проследяване на параметрите на кръвосъсирването, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир.</p>
Антиконвулсанти	Карбамазепин*, Фенобарбитал, Фенитоин, Примидон	Карбамазепин понижава AUC и C <sub>max</sub> на нирматрелвир със съответно 55% и 43%. Фенобарбитал, фенитоин и примидон са силни индуктори на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на нирматрелвир и

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Клоназепам</p> <p>↓Дивалпроекс, Ламотрижин</p>	<p>ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. Съпътстващото приложение на карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и примидон с Paxlovid е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Може да е необходимо понижение на дозата на клоназепам, когато се прилага едновременно с Paxlovid и се препоръчва клинично проследяване.</p> <p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, индуцира окислението чрез CYP2C9 и глюкуронирането и в резултат на това се очаква да понижи плазмените концентрации на антиконвулсантите. Препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти, когато тези лекарства се прилагат едновременно с ритонавир.</p>
Антикортикостероиди	↑ Кетоконазол (3,4 пъти, 55%)	Ритонавир инхибира CYP3A-медиацията на метаболитизъм на кетоконазол. Поради повишената честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции трябва да се обмисли намаляване на дозата на кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир.
Антидепресанти	↑Амитриптилин, Флуоксетин, Имипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, има вероятност да инхибира CYP2D6 и в резултат на това се очаква да повиши концентрациите на имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато тези лекарства се прилагат съпътстващо с антиретровирусни дози ритонавир.
Средства срещу подагра	↑Колхицин	Очаква се концентрацията на колхицин да се повиши, когато се прилага едновременно с ритонавир. Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия се

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
		съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и ритонавир (инхибиране на CYP3A4 и P-gp). Съпътстващата употреба на колхицин с Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).
Средства срещу HCV	<p>↑ Глекапревир/пибрентасвир</p> <p>↑Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир</p>	<p>Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на P-gp, BCRP и OATP1B от ритонавир. Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и Paxlovid не се препоръчва поради увеличаване на риска от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.</p> <p>Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на OATP1B от ритонавир. Съпътстващото приложение на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и Paxlovid не се препоръчва. Вижте КХП на софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за допълнителна информация.</p>
Антихистамини	<p>↑Фексофенадин</p> <p>↑Лоратадин</p> <p>↑Терфенадин</p>	<p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, може да модифицира медирания от P-gp ефлукс на фексофенадин, което ще доведе до повишена концентрация на фексофенадин.</p> <p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, инхибира CYP3A и поради това се очаква да повиши плазмената концентрация на лоратадин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир.</p> <p>Повишени плазмени концентрации на терфенадин. Това повишава риска от сериозни аритмии от това средство и затова съпътстващата употреба с Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).</p>
Средства срещу HIV	<p>↑Биктегравир/ ↔Емтрицитабин/ ↑Тенофовир</p>	Ритонавир може да повиши значително плазмените концентрации на биктегравир чрез инхибиране на

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Ефавиренц (21%)</p> <p>↑Маравирук (161%, 28%)</p> <p>↓Ралтегравир (16%, 1%)</p> <p>↓Зидовудин (25%, неуст.)</p>	<p>СУРЗА. Очаква се ритонавир да повиши абсорбцията на тенофовир алафенамид чрез инхибиране на Р-гр, с което повишава системната концентрация на тенофовир.</p> <p>По-висока честота на нежелани реакции (напр. замаяност, гадене, парестезия) и отклонения в резултатите от лабораторни изследвания (повишени чернодробни ензими) са наблюдавани, когато ефавиренц е прилаган едновременно с ритонавир.</p> <p>Ритонавир повишава серумните нива на маравирук в резултат на инхибиране на СУРЗА. Маравирук може да се прилага с ритонавир за повишаване на експозицията на маравирук. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ маравирук.</p> <p>Съпътстващата употреба на ритонавир и ралтегравир води до незначително понижение на нивата на ралтегравир.</p> <p>Ритонавир може да индуцира глюкуронирането на зидовудин, което води до леко понижени нива на зидовудин. Корекции на дозата няма да са необходими.</p>
<p>Антиинфекциозни средства</p>	<p>↓Атовахон</p> <p>↑Бедахилин</p>	<p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер, индуцира глюкуронирането, като в резултат на това се очаква да понижи плазмените концентрации на атовахон. Препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти, когато атовахон се прилага едновременно с ритонавир.</p> <p>Не е провеждано проучване на взаимодействията само с ритонавир. Поради риска от свързани с бедахилин нежелани събития, едновременното приложение трябва да се избягва. Ако ползата превишава риска, едновременното приложение на бедахилин с ритонавир, трябва да се</p>

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑ Кларитромицин (77%, 31%), ↓14-ОН метаболит на кларитромицин (100%, 99%)</p> <p>Деламанид</p> <p>↑Еритромицин, ↑Итраконазол*</p>	<p>извърши с повишено внимание. Препоръчва се по-често проследяване чрез електрокардиограма и наблюдение на трансаминазите (вж. КХП за бедахилин).</p> <p>Поради големия терапевтичен прозорец на кларитромицин няма да е необходимо намаление на дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. Дози кларитромицин, по-големи от 1 g на ден, не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер. При пациентите с бъбречно увреждане трябва да се обмисли понижаване на дозата кларитромицин: при пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min дозата трябва да бъде намалена с 50% (вж. точка 4.2 за пациенти с тежко бъбречно увреждане).</p> <p>Не е провеждано проучване на взаимодействията само с ритонавир. При проучване на лекарствените взаимодействия при здрави доброволци деламанид, приеман по 100 mg два пъти дневно и лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно за 14 дни, експозицията на метаболита на деламанид DM-6705 се повишава с 30%. Поради риска от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходимо, се препоръчва много често проследяване чрез ЕКГ през целия период на лечение с Paxlovid (вж. точка 4.4 и направете справка с кратката характеристика на продукта, съдържащ деламанид).</p> <p>Итраконазол повишава AUC и C<sub>max</sub> на нирматрелвир със съответно 39% и 19%. Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, инхибира СYP3A4 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на итраконазол и еритромицин. Препоръчва се внимателно</p>



**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Фузидова киселина (прилагана системно)</p> <p>↑Рифабутин (4 пъти, 2,5 пъти), ↑25-<i>O</i>-дезацетил рифабутин метаболита (38 пъти, 16 пъти)</p> <p>Рифампицин, Рифапентин</p> <p>Сулфаметоксазол/триметроприм</p> <p>↓Вориконазол (39%, 24%)</p>	<p>проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир.</p> <p>Поради риска от значително повишение на експозицията на фузидова киселина (прилагана системно) и следователно на свързаните с нея нежелани реакции трябва да се избягва едновременното приложение, освен ако не е направена мултидисциплинарна консултация за безопасен избор на тази опция.</p> <p>Когато се прилага едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер, поради голямото увеличение на AUC на рифабутин, може да бъде показано намаляване на дозата рифабутин до 150 mg 3 пъти на седмица.</p> <p>Рифампицин и рифапентин са силни индуктори на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на нирматрелвир/ритонавир, потенциална загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност. Съпътстващата употреба на рифампицин или рифапентин с Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).</p> <p>Няма да е необходима промяна на дозата сулфаметоксазол/триметроприм по време на съпътстваща терапия с ритонавир.</p> <p>Съпътстващата употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, трябва да се избягва, освен ако оценката на съотношението полза/риск за пациента оправдава употребата на вориконазол.</p>
Антипсихотици	↑Клозапин	Поради риска от значително повишение на експозицията на клозапин и следователно на свързаните с него нежелани реакции трябва да се избягва едновременната употреба, освен ако не е направена мултидисциплинарна

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Халоперидол, ↑Рисперидон, ↑Тиоридазин</p> <p>↑Луразидон</p> <p>↑Пимозид</p> <p>↑Кветиапин</p>	<p>консултация за безопасен избор на тази опция.</p> <p>Ритонавир най-вероятно ще инхибира CYP2D6 и в резултат на това се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рисперидон и тиоридазин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато тези лекарства се прилагат едновременно с ритонавир в дози за антиретровирусна терапия.</p> <p>Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир се очаква концентрацията на луразидон да се повиши. Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Съпътстващата употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишени плазмени концентрации на пимозид и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3).</p> <p>Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат. Съпътстващата употреба на Paxlovid и кветиапин е противопоказано, тъй като може да повиши токсичността, свързана с кветиапин (вж. точка 4.3).</p>
Средства за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия	↑Силодозин	Съпътстващото приложение е противопоказано поради потенциал за поява на постурална хипотония (вж. точка 4.3).
β <sub>2</sub> -агонисти (дългодействащи)	↑Салметерол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква изразено повишение на плазмената концентрация на салметерол, което води до повишен риск от сърдечносъдови нежелани събития, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Поради това трябва да се избягва съпътстващата употреба с Paxlovid.

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
Калциеви антагонисти	<p>↑Амлодипин, ↑Дилтиазем, ↑Фелодипин, ↑Никардипин, ↑Нифедипин, ↑Верапамил</p> <p>↑Лерканидипин</p>	<p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира СУРЗА4 и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на антагонистите на калциевите канали. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин или верапамил се прилагат едновременно с ритонавир.</p> <p>Едновременното приложение на лерканидипин и Paxlovid трябва да се избягва.</p>
Сърдечносъдови средства	<p>↑Алискирен</p> <p>↑Цилостазол</p> <p>Клопидогрел</p> <p>↑Еплеренон</p> <p>↑Ивабрадин</p>	<p>Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.</p> <p>Препоръчва се коригиране на дозата цилостазол. Вижте КХП на цилостазол за повече информация.</p> <p>Едновременното приложение с клопидогрел може да понижи нивата на активния метаболит на клопидогрел. Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.</p> <p>Съпътстващото приложение с еплеренон е противопоказано поради потенциал за развитие на хиперкалиемия (вж. точка 4.3).</p> <p>Съпътстващото приложение с ивабрадин е противопоказано поради потенциал за поява на брадикардия или проводни нарушения (вж. точка 4.3).</p>
	↑Тикагрелор	<p>Поради риска от значително повишение на експозицията на тикагрелор и следователно на неговите свързани нежелани събития трябва да се избягва едновременното приложение, освен ако не е направена мултидисциплинарна консултация за безопасен избор на тази опция.</p>

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
Потенциатори на регулатора на трансмембраната проводимост при муковисцидоза	<p>↑Елексакафтор/ тезакафтор/ивакафтор, ↑Ивакафтор, ↑Тезакафтор/ивакафтор</p> <p>Лумакафтор/ивакафтор</p>	<p>Намалете дозата при едновременно приложение с Paxlovid. Вижте отделните КХП за повече информация.</p> <p>Едновременното приложение е противопоказано поради потенциална загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност (вж. точка 4.3).</p>
Инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP4)	↑Саксаглиптин	Препоръчва се коригиране на дозата саксаглиптин. Вижте КХП на саксаглиптин за повече информация
Антагонисти на ендотелиновите рецептори	<p>↑Босентан</p> <p>↑Риоцигуат</p>	<p>Съпътстващата употреба на босентан и ритонавир може да повиши максималните концентрации на босентан в стационарно състояние (C<sub>max</sub>) и AUC.</p> <p>Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на СYP3A и P-гр от ритонавир. Не се препоръчва едновременното приложение на риоцигуат с Paxlovid (вж. КХП на риоцигуат).</p>
Ерготаминови производни	<p>↑Дихидроерготамин, ↑Ергоновин, ↑Ерготамин, ↑Метилергоновин</p>	Съпътстващата употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и следователно е противопоказано (вж. точка 4.3).
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	↑Цизаприд	Повишена плазмена концентрация на цизаприд. Това повишава риска от сериозни аритмии при употребата с това средство и затова съпътстващата употреба на Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).
Билкови продукти	Жълт кантарион	Съпътстващата употреба на билкови препарати, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) и Paxlovid е противопоказана, поради риска от понижена плазмена концентрация и понижени клинични ефекти на нирматрелвир и ритонавир (вж. точка 4.3).
HMG Co-A редуказни инхибитори	<p>↑Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин,</p>	Очаква се HMG-CoA редуказните инхибитори, които са силно зависими от метаболизма чрез СYP3A, като ловастатин и симвастатин, да имат

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	Розувастатин, Симвастатин	забележимо повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Метаболизмът на аторвастатин е в по-малка степен зависим от CYP3A. Въпреки че елиминирането на розувастатин не е зависимо от CYP3A, съобщава се за повишена експозиция на розувастатин при едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може да е в резултат на инхибиране на транспортер. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, трябва да се прилагат възможно най-ниските дози аторвастатин или розувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор, препоръчва се да се използват правастатин или флувастатин.
Хормонални контрацептиви	↓Етинилестрадиол (40%, 32%)	Поради понижения на концентрацията на етинилестрадиол трябва да се обмислят бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при съпътстваща употреба на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Ритонавир най-вероятно ще промени профила на кървене от матката и ще намали ефективността на контрацептивите, съдържащи естрадиол.
Имуносупресанти	↑Воклоспорин	Съпътстващата употреба е противопоказана поради потенциал за

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
		развитие на остра и/или хронична нефротоксичност (вж. точка 4.3).
Имуносупресанти	<p>Инхибитори на калциневрин:  ↑Циклоспорин,  ↑Такролимус</p> <p>Инхибитори на mTOR:  ↑Еверолимус  ↑Сиролимус</p>	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус. Това едновременно приложение трябва да се обмисли само при внимателно и редовно проследяване на серумните концентрации на имуносупресора, за да се намали дозата му в съответствие с актуалните указания и да се избегне прекомерна експозиция и последващо повишаване на честотата на сериозни нежелани реакции, свързани с него. Важно е внимателното и редовно проследяване да се извършва не само по време на едновременния прием с Paxlovid, но и след лечението с него. Като цяло, за контрол на лекарствените взаимодействия се препоръчва консултация с мултидисциплинарен екип за справяне с възникващите сложности, произтичащи от едновременния прием (вж. точка 4.4).
Инхибитори на Janus киназа (JAK)	↑Тофацитиниб	Препоръчва се коригиране на дозата тофацитиниб. Вижте КХП на тофацитиниб за повече информация.
	↑Упадацитиниб	Препоръките за дозата при едновременно приложение на упадацитиниб с Paxlovid зависи от показанието на упадацитиниб. Вижте КХП на упадацитиниб за повече информация.
Липидомодифициращи средства	↑Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир се очаква концентрацията на ломитапид да се увеличи. Съпътстващата употреба на Paxlovid с ломитапид е противопоказана (вж. кратката характеристика на продукта ломитапид) (вж. точка 4.3).
	↑Елетриптан	Едновременното приложение на елетриптан в рамките на най-малко

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
Лекарствени продукти за лечение на мигрена		72 часа след прием на Paxlovid е противопоказано поради потенциала за сериозни нежелани реакции, включително сърдечносъдови и мозъчносъдови събития (вж. точка 4.3).
	↑Римегепант	Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.
Антагонисти на минералкортикоидния рецептор	↑Финеренон	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциала за сериозни нежелани реакции, включително хиперкалиемия, хипотония и хипонатриемия (вж. точка 4.3).
Антагонисти на мускариновия рецептор	↑Дарифенацин	Поради риска от значително повишение на експозицията на дарифенацин и следователно на свързаните с него нежелани реакции трябва да се избягва едновременното приложение, освен ако не е направена мултидисциплинарна консултация за безопасен избор на тази опция.
	↑Солифенацин	Поради риска от значително повишение на експозицията на солифенацин и следователно на свързаните с него нежелани реакции трябва да се избягва едновременното приложение, освен ако не е направена мултидисциплинарна консултация за безопасен избор на тази опция.
Антипсихотици	↑Арипипразол, ↑Брекспипразол, ↑Карипразин	Препоръчва се корекция на дозата арипипразол, брекспипразол и карипразин. Вижте отделните КХП за повече информация.
Опиоидни антагонисти	↑Налоксегол	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциала за поява на симптоми на отнемане на опиоиди (вж. точка 4.3).
Фосфодиестеразни (PDE5) инхибитори	↑Аванафил (13 пъти, 2,4 пъти) ↑Силденафил (11 пъти, 4 пъти) ↑Тадалафил (124%, ↔) ↑Варденафил (49 пъти, 13 пъти)	Съпътстващата употреба на аванафил, силденафил, тадалафил и варденафил с Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).
Седативи/хипнотици	↑Алпразолам (2,5 пъти, ↔)	Метаболизмът на алпразолам се инхибира след започване на ритонавир. Необходимо е повишено внимание през първите няколко дни, когато алпразолам се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑Буспирон</p> <p>↑Клоразепат, ↑Диазепам, ↑Естазолам, ↑Флуразепам,</p> <p>↑Перорален Мидазолам (1330%, 268%)* и парентерален Мидазолам</p>	<p>средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да започне да се индуцира метаболизмът на алпразолам.</p> <p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира СУРЗА и в резултат на това се очаква да повиши плазмената концентрация на буспирон. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир.</p> <p>Съпътстващата употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам и следователно е противопоказана (вж. точка 4.3).</p> <p>Мидазолам се метаболизира в значителна степен от СУРЗА4. Съпътстващата употреба с Paxlovid може да предизвика значително повишение на концентрацията на мидазолам. Очаква се плазмената концентрация на мидазолам да е значително по-висока, когато мидазолам се прилага перорално. Затова съпътстващата употреба на Paxlovid с мидазолам за перорално приложение е противопоказана (вж. точка 4.3), а при съпътстващата употреба на Paxlovid и мидазолам парентерално трябва да се обръща особено внимание. Данните от съпътстващата употреба на мидазолам парентерално с други протеазни инхибитори предполагат възможно от 3- до 4-кратно повишение на плазменото ниво на мидазолам. Ако Paxlovid се прилага едновременно с мидазолам парентерално, това трябва да се извършва в отделение за интензивни грижи или при подобни условия, с което да се подсигури внимателно клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случай на потискане на дишането и/или удължаване на</p>



**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	↑Триазолам (> 20 пъти, 87%)	седирането. Трябва да се обмисли корекция на дозата мидазолам, особено ако е приложена повече от единична доза мидазолам.  Съпътстващата употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишена плазмена концентрация на триазолам и затова е противопоказана (вж. точка 4.3).
Сънотворни средства	↑Золпидем (28%, 22%)	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно при внимателно проследяване за усилени седативни ефекти.
Спиране на тютюнопушене	↓Бупропион (22%, 21%)	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. Съпътстващото приложение на бупропион при многократно приложение на ритонавир се очаква да понижи нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти представляват индукция на метаболизма на бупропион. Въпреки това не трябва да се превишава препоръчителната доза бупропион, тъй като е доказано, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> . За разлика от случая, когато ритонавир се прилага дългосрочно, след краткосрочно приложение на ниски дози ритонавир (200 mg два пъти дневно за 2 дни) не се наблюдава значително взаимодействие с бупропион, което предполага, че намалението на концентрацията на бупропион може да започне няколко дни след започване на едновременно приложение с ритонавир.
Стероиди	Будезонид, Инхалаторен, инжекционен или интраназален флутиказонов пропионат, Триамцинолон	Съобщава се за системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и потискане на надбъбречната функция (забелязано е, че плазмените нива на кортизол са понижени с 86%), при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказонов пропионат; сходни ефекти могат да възникнат и при други кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид и триамцинолон. Следователно съпътстващото приложение на

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
	<p>↑ Дексаметазон</p> <p>↑ Преднизолон (28%, 9%)</p>	<p>ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или фармакокинетичен енхансер, и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението превишава риска от системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли намаление на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системните ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат за CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, в случай на прекратяване на глюкокортикоидите, може да е необходимо прогресивно намаление на дозата за продължителен период от време.</p> <p>Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A и в резултат на това се очаква да повиши плазмената концентрация на дексаметазон. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато дексаметазон се прилага едновременно с ритонавир.</p> <p>Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато преднизолон се прилага едновременно с ритонавир. AUC на метаболита преднизолон се повишава съответно с 37% и 28% след 4 и 14 дни ритонавир.</p>
Заместваща терапия с тиреоидни хормони	Левотироксин	През постмаркетинговия период има съобщения за случаи, сочещи за потенциално взаимодействие между продукти, съдържащи ритонавир, и левотироксин. При пациенти, лекувани с левотироксин, тиреоидстимулиращият хормон (TSH) трябва да се проследява най-малкото през първия месец след започване и/или приключване на лечението с ритонавир.

**Таблица 1: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C <sub>max</sub> )	Клинични коментари
Вазопресин-рецепторни антагонисти	↑Толваптан	Съпътстващото приложение е противопоказано поради потенциал за развитие на дехидратация, хиповолемия и хиперкалиемия (вж. точка 4.3).

Съкращения: ALT=аланин аминотрансфераза; AUC=площ под кривата.

\* Резултати от проучвания на ЛВ, проведени с Paxlovid.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Липсват данни за употребата на Paxlovid при бременни жени за определяне на свързания с лекарството риск от нежелани последствия, свързани с развитието. Жени с детероден потенциал трябва да избягват забременяване по време на лечение с Paxlovid и за 7 дни след завършване на лечението с Paxlovid като предпазна мярка.

Употребата на ритонавир може да намали ефикасността на комбинирани хормонални контрацептиви. Пациентите, които използват комбинирани хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективен алтернативен контрацептивен метод или допълнителен бариерен метод на контрацепция по време на лечение с Paxlovid, както и до един менструален цикъл след спиране на Paxlovid (вж. точка 4.5).

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на Paxlovid при бременни жени.

При нирматрелвир данните от животни показват токсичност за развитието при зайци (понижено телесно тегло на фетуса), но не и при плъхове (вж. точка 5.3).

При голям брой жени с експозиция на ритонавир по време на бременност не се наблюдава повишение на честотата на вродени аномалии в сравнение с наблюдаваните честоти в популационно-базирани системи за наблюдение на вродени аномалии.

Данните при животни с ритонавир показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Paxlovid не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако клиничното състояние изисква лечение с Paxlovid.

##### Кърмене

Липсват данни от употребата на Paxlovid при кърмещи жени.

Не е известно дали нирматрелвир присъства в кърмата или в млякото при животни, като също така не са известни неговите ефекти при новородените/децата в кърмаческа възраст на естествено хранене или ефектите върху образуването на кърмата. В публикуваните данни, които са ограничени, се съобщава, че ритонавир присъства в кърмата. Липсва информация за ефектите на ритонавир при новородени/деца в кърмаческа възраст на естествено хранене или върху образуването на кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението и за 7 дни след завършване на лечението с Paxlovid като предпазна мярка.

## Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на Paxlovid (нирматрелвир и ритонавир) или ритонавир самостоятелно върху фертилитета. Както нирматрелвир, така и ритонавир, изследвани поотделно, не оказват ефект върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се Paxlovid да не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщавани по време на лечение с Paxlovid (нирматрелвир /ритонавир 300 mg/100 mg), са дисгеузия (4,6%), диария (3,0%), главоболие (1,2%) и повръщане (1,2%).

#### Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Профилът на безопасност на продукта е базиран на нежеланите реакции, получени от клинични изпитвания и спонтанни съобщения.

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по-долу по системо-органен клас и честота. Честотите се определят, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Нежелани реакции при Paxlovid**

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Чести	Дисгеузия, главоболие
Съдови нарушения	Нечести	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, повръщане, гадене
	Нечести	Коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив*
	Редки	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, сърбеж*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Неразположение

\* Тези НЛР са също прояви на реакция на свръхчувствителност.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

Лечението на предозиране с Paxlovid трябва да включва общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Няма специфичен антидот при предозиране с Paxlovid.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, протеазни инхибитори; АТС код: J05AE30

#### Механизъм на действие

Нирматрелвир е пептидомиметичен инхибитор на основната протеаза на SARS-CoV-2 (M<sup>pro</sup>), наричана също 3C-подобна протеаза (3CL<sup>pro</sup>) или nsp5 протеаза. Инхибирането на SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> прави протеина неспособен да обработва полипротеинови прекурсори, което води до предотвратяване на репликация на вируса.

Ритонавир инхибира CYP3A метаболитизъм на нирматрелвир, с което осигурява повишени плазмени концентрации на нирматрелвир.

#### Антивирусна активност

Нирматрелвир проявява антивирусна активност срещу SARS-CoV-2 инфекция на диференцираните нормални клетки на бронхиалния епител при човека (dNHBE), първичната клетъчна линия на белодробния алвеоларен епител при хора (стойност на EC<sub>50</sub> 61,8 nM и стойност на EC<sub>90</sub> 181 nM) след 3 дни експозиция на лекарството.

Антивирусната активност на нирматрелвир срещу Омикрон подварианти 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 и XBB.1.5 е оценена във Vero E6-TMPRSS2 клетки в присъствието на P-гр инхибитор. За нирматрелвир медианата на стойностите на EC<sub>50</sub> е 83 nM (диапазон: 39-146 nM) срещу Омикрон подвариантите, като отразява ≤ 1,5-кратни промени на стойността на EC<sub>50</sub> по отношение на изолата USA-WA1/2020.

В допълнение антивирусната активност на нирматрелвир срещу SARS-CoV-2 Алфа, Бета, Гама, Делта, Ламбда, Мю и Омикрон BA.1 вариантите е оценена във Vero E6 P-гр нокаут клетки. За нирматрелвир медианата на стойностите на EC<sub>50</sub> е 25 nM (диапазон: 16-141 nM). Бета вариантът е най-малко чувствителният изследван вариант с 3,7-кратни промени на стойността на EC<sub>50</sub> по отношение на USA-WA1/2020. Другите варианти са с ≤ 1,1-кратни промени на стойността на EC<sub>50</sub> по отношение на USA-WA1/2020.

#### *Вирусна резистентност при клетъчни култури и биохимични тестове*

SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> остатъци, които потенциално са свързани с резистентност към нирматрелвир, са идентифицирани с използване на различни методи, включително SARS-CoV-2 селекции за резистентност, тестване на рекомбинантни SARS-CoV-2 вируси с M<sup>pro</sup> субституции и биохимични тестове с рекомбинантен SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>, съдържащи аминокиселинни субституции. В таблица 3 са представени M<sup>pro</sup> субституциите и комбинациите на M<sup>pro</sup> субституции, които са наблюдавани при нирматрелвир-селектиран SARS-CoV-2 в клетъчна култура. Отделните M<sup>pro</sup> субституции са изброени, независимо дали се наблюдават самостоятелно, или в комбинация с други M<sup>pro</sup> субституции. Да се обърне внимание, че M<sup>pro</sup> S301P и T304I субституциите припокриват P6 и P3 позициите на nsp5/nsp6 мястото на разцепване, намиращо се на C-терминалния край на M<sup>pro</sup>. Субституциите на други M<sup>pro</sup> места на

разцепване не се свързват с резистентност към нирматрелвир в клетъчна култура. Клиничното значение на тези субституции не е известно.

**Таблица 3: SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> аминокиселинни субституции, селектирани по нирматрелвир в клетъчна култура (с промяна на EC<sub>50</sub> > 5 пъти)**

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)
--

Повечето идентифицирани единични и някои двойни M<sup>pro</sup> аминокиселинни субституции, които намаляват чувствителността на SARS-CoV-2 към нирматрелвир, водят до промени на EC<sub>50</sub> < 5 пъти в сравнение с дивия тип SARS-CoV-2. Като цяло, тройните и някои двойни M<sup>pro</sup> аминокиселинни субституции водят до промени на EC<sub>50</sub> > 5 пъти в сравнение с дивия тип. Клиничното значение на тези субституции трябва да бъде допълнително проучено.

#### Рибаунд на вирусния товар

Рибаунд на вирусната РНК след лечение е наблюдаван на ден 10 и/или ден 14 в подгрупа както на Paxlovid, така и на получаващи плацебо пациенти в EPIC-HR, независимо от симптомите на COVID-19. Случаи на вирусен рибаунд в EPIC-HR се наблюдават както при участниците, получаващи Paxlovid, така и при нелекуваните (плацебо) участници, но с числено по-висока честота в рамото на Paxlovid (6,3% спрямо 4,2%). Вирусният рибаунд и повторната поява на симптоми на COVID-19 не са били свързани с прогресия до тежка форма на заболяването, включително хоспитализация, смърт или поява на резистентност.

#### Клинична ефикасност

Ефикасността на Paxlovid се базира на междинния и подкрепящия окончателен анализ на EPIC-HR, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 2/3 при нехоспитализирани симптоматични възрастни участници с лабораторно потвърдена диагноза за SARS-CoV-2 инфекция. Допустимите участници са на възраст 18 или повече години с поне 1 от следните рискови фактори за прогресия до тежко заболяване: диабет, наднормено тегло (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), хронично белодробно заболяване (включително астма), хронично бъбречно заболяване, настоящ пушач, имunosупресивно заболяване или имunosупресивно лечение, сърдечно-съдово заболяване, хипертония, сърповидно-клетъчна болест, нарушения на неврологичното развитие, активно раково заболяване, зависимост от медицински технологични средства или ако са на възраст 60 и повече години, независимо от съпътстващите заболявания. В проучването са включени участници с проява на симптоми на COVID-19 ≤ 5 дни. Проучването изключва лица с анамнеза за предходна COVID-19 инфекция или ваксинация.

Участниците са рандомизирани (1:1) за прием на Paxlovid (нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg) или плацебо перорално на всеки 12 часа в продължение на 5 дни. Първичната крайна точка за ефикасност е делът на участниците със свързана с COVID-19 хоспитализация или смърт по каквато и да е причина до ден 28. Анализът е направен в модифицираната ITT (mITT) популация за анализ (всички лекувани участници с проява на симптоми ≤ 3 дни, които на изходното ниво нито получават, нито се очаква да получат моноклонално антитяло (mAb) за лечение на COVID-19); в mITT1 популацията за анализ (всички лекувани участници с проява на симптоми ≤ 5 дни, които на изходното ниво нито получават, нито се очаква да получат mAb за лечение на COVID-19) и в mITT2 популацията за анализ (всички лекувани участници с начало на симптомите ≤ 5 дни).

Общо 2 113 участници са рандомизирани да получават или Paxlovid, или плацебо. На изходното ниво средната възраст е 45 години, като 12% от участниците са на 65 и повече години (3% на 75 и повече години); 51% са мъже; 71% са от бялата раса, 4% са чернокожи или

афроамериканци, 15% са от азиатски произход; 41% са от испански или латиноамерикански произход; 67% от участниците са с начало на симптомите  $\leq 3$  дни преди започване на лечението по проучването; 80% са с BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (36% а BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); 11% имат захарен диабет; по-малко от 1% от изследваната популация са с имунен дефицит; 49% от участниците са серологично отрицателни на изходното ниво и 49% са серологично положителни. Средният (SD) изходен вирусен товар е 4,71 log<sub>10</sub> копия/ml (2,89); 27% от участниците са с изходен вирусен товар  $> 10^7$  (копия/ml); 6,0% от участниците са получили или се очаква да получат mAb за лечение COVID-19 към момента на рандомизирането и са изключени от mITT и mITT1 анализите. Първичният SARS-CoV-2 вариант при двете терапевтични рамена е Делта (99%), предимно група 21J.

Изходните демографски и болестни характеристики са балансирани между групите с Paxlovid и плацебо.

Определянето на първичната ефикасност е базирано на планиран междинен анализ при 754 участници в mITT популацията. Изчисленото намаление на риска е -6,5% с некоригиран 95% CI (-9,3%; -3,7%) и 95% CI (-10,92%; -2,09%), когато се адаптира за многочисленост. 2-странната р-стойност е била  $< 0,0001$  с 2-странно ниво на значимост 0,002.

В Таблица 4 са предоставени резултатите за първичната крайна точка в mITT1 популацията за анализ за пълния набор данни при окончателно завършване на проучването.

**Таблица 4: Резултати за ефикасност при нехоспитализирани възрастни с COVID-19 с приложена доза в рамките на 5 дни от появата на симптомите, които на изходното ниво не получават лечение за COVID-19 с mAb (mITT1 популация за анализ<sup>б</sup>)**

	<b>Paxlovid (N = 977)</b>	<b>Плацебо (N = 989)</b>
Свързана с COVID-19 хоспитализация или смърт по каквато и да е причина до Ден 28		
n (%)	9 (0,9%)	64 (6,5%)
Намаление спрямо плацебо <sup>а</sup> [95% CI], %	-5,64 (-7,31; -3,97)	
р-стойност	$< 0,0001$	
Смъртност по каквато и да е причина до Ден 28, %	0	12 (1,2%)

Съкращения: CI=доверителен интервал; COVID-19 = коронавирусна болест 2019; mAb = моноклонално антитяло; mITT1 = модифицирана подлежаща на лечение 1 (всички участници, разпределени на случаен принцип за интервенция по проучването, които са приели поне 1 доза от интервенцията по проучването, с поне 1 визита след изходното ниво до ден 28, които на изходното ниво не получават или не се очаква да получат лечение за COVID-19 с моноклонално антитяло и са лекувани  $\leq 5$  дни след поява на симптоми на COVID-19).

- Кумулативен дял на участниците с хоспитализация или смърт до Ден 28 е изчислен за всяка група на лечение с използване на метода на Kaplan-Meier, при който участниците без хоспитализация и смърт до Ден 28 са цензурирани към момента на прекратяване на проучването.
- Наборът данни за анализ е актуализиран след *post hoc* премахване на данни за 133 участници поради проблеми, свързани с качеството съгласно GCP.

Изчисленото намаление на риска е -6,1% с 95% CI (-8,2%, -4,1%) при участници с получена доза в рамките на 3 дни от появата на симптомите и -4,6% с 95% CI (-7,4%, -1,8%) в mITT1 подгрупата от участници с получена доза  $> 3$  дни от появата на симптомите.

Наблюдавани са съответстващи резултати в окончателните mITT и mITT2 популации за анализ. Общо 1 318 участници са включени в mITT популацията за анализ. Честотите на събития са 5/671 (0,75%) в групата на Paxlovid и 44/647 (6,80%) в групата на плацебо.

**Таблица 5: Прогресия на COVID-19 (хоспитализация или смърт) до Ден 28 при симптоматични възрастни с повишен риск от прогресия до тежко заболяване; mITT1 популация за анализ**

	<b>Paxlovid 300 mg/100 mg</b>	<b>Плацебо</b>
Брой пациенти	N = 977	N = 989
Серологично отрицателни	n = 475	n = 497
Пациенти с хоспитализация или смърт <sup>a</sup> (%)	8 (1,7%)	56 (11,3%)
Изчислен дял за 28 дни [95% CI], %	1,72 (0,86; 3,40)	11,50 (8,97; 14,68)
Намаление спрямо плацебо [95% CI]	-9,79 (-12,86; -6,72)	
р-стойност		
Серологично положителни	n = 490	n = 479
Пациенти с хоспитализация или смърт <sup>a</sup> (%)	1 (0,2%)	8 (1,7%)
Изчислен дял за 28 дни [95% CI], %	0,20 (0,03; 1,44)	1,68 (0,84; 3,33)
Намаление спрямо плацебо [95% CI]	-1,5 (-2,70; -0,25)	

Съкращения: CI=доверителен интервал; COVID-19 = коронавирусна болест 2019; mITT1=модифицирана подлежаща на лечение 1 (всички участници, разпределени на случаен принцип на интервенция в проучването, които са приели поне 1 доза от интервенцията в проучването, които на изходното ниво не получават или не се очаква да получат моноклонално антитяло за лечение на COVID-19, и са лекувани ≤ 5 дни след поява на симптоми на COVID-19). Серопозитивност се дефинира, ако резултатите са положителни при серологичен имуен тест, специфичен за антителата на гостоприемника към или S, или N вирусни протеини. Представена е разликата между дяловете в 2-те групи на лечение и доверителния интервал 95% въз основа на нормална апроксимация на данните.

а. Свързана с COVID-19 хоспитализация или смърт по каквато и да е причина.

Резултатите за ефикасността за mITT1 са сходни в подгрупите участници, включително възраст (≥ 65 години) и BMI (BMI > 25 и BMI > 30) и диабет.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Paxlovid в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на нирматрелвир/ритонавир е проучена при здрави участници и при участници с лека до умерено тежка форма на COVID-19.

Ритонавир се прилага с нирматрелвир като фармакокинетичен ехансер, което води до по-високи системни концентрации и по-дълъг полуживот на нирматрелвир.

При повтарящи се дози нирматрелвир/ритонавир 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg и 500 mg/100 mg, приложени два пъти дневно, повишението на системната експозиция в стационарно състояние изглежда е по-малко от пропорционалното на дозата. При многократно приложение в продължение на 10 дни се постига стационарно състояние на Ден 2 с приблизително 2-кратно кумулиране. Системните експозиции на Ден 5 са сходни на тези на Ден 10 при всички дози.



## Абсорбция

След перорално приложение на нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg след единична доза средно геометричните стойности за  $C_{max}$  на нирматрелвир и  $AUC_{inf}$  в стационарно състояние са съответно 2,21  $\mu\text{g/ml}$  и 23,01  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . Медианата на времето до  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) е 3,00 часа. Средно аритметичният терминален елиминационен полуживот е 6,1 часа.

След перорално приложение на нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg след единична доза средно геометричните стойности за  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  за ритонавир са съответно 0,36  $\mu\text{g/ml}$  и 3,60  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ . Медианата на времето до  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) е 3,98 часа. Средно аритметичният терминален елиминационен полуживот е 6,1 часа.

### *Ефект на храната върху пероралната абсорбция*

Приемът с храна с високо съдържание на мазнини повишава експозицията на нирматрелвир (приблизително 61% повишение на средната  $C_{max}$  и 20% повишение на средната  $AUC_{last}$ ) спрямо състояние на гладно след едновременно приложение на 300 mg нирматрелвир (2 × 150 mg)/100 mg ритонавир таблетки.

## Разпределение

Свързането с протеини на нирматрелвир в човешка плазма е приблизително 69%.

Свързането с протеини на ритонавир в човешка плазма е приблизително 98–99%.

## Биотрансформация

*In vitro* проучвания, оценяващи нирматрелвир без съпътстващ ритонавир, дават основание да се предполага, че нирматрелвир се метаболизира главно от цитохром P450 (CYP) 3A4. Въпреки това, приложението на нирматрелвир с ритонавир инхибира метаболизма на нирматрелвир. В плазмата единственото свързано с лекарствения продукт вещество е непроменен нирматрелвир. Второстепенни оксидативни метаболити са наблюдавани във фецеса и урина.

*In vitro* проучванията с използване на човешки чернодробни микрозомни показват, че CYP3A е основната изоформа, участваща в метаболизма на ритонавир, въпреки че CYP2D6 също допринася за образуването на оксидативния метаболит M–2.

## Елиминиране

Главният път на елиминиране на нирматрелвир при приложение с ритонавир е бъбречна екскреция на непроменен лекарствен продукт. Приблизително 49,6% и 35,3% от приложената доза нирматрелвир 300 mg се открива съответно в урината и фецеса. Нирматрелвир е преобладаващото свързано с лекарството вещество с малко количества метаболити, получени от хидролизни реакции в екскрети. В плазма единственото свързано с лекарството вещество, което може да се определи количествено, е непроменен нирматрелвир.

Проучванията при хора с маркиран с радиоактивен изотоп ритонавир показват, че елиминирането на ритонавир основно се извършва чрез хепатобилиарната система; приблизително 86% от радиоактивния маркер се открива в изпражненията, като се очаква част да е неабсорбиран ритонавир.

## Специфични популации

### *Възраст и пол*

Фармакокинетиката на нирматрелвир/ритонавир на базата на възрастта и пола не са оценени.

### *Расови или етнически групи*

Системната експозиция при участници от японски произход е числено по-ниска, но не е клинично значимо различна от тази при участници от Западния свят.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

В сравнение със здрави участници за контрол без бъбречно увреждане,  $C_{max}$  и AUC на нирматрелвир са съответно: при пациентите с лека степен на бъбречно увреждане 30% и 24% по-високи, при пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане са 38% и 87% по-високи, а при пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане са 48% и 204% по-високи.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

В сравнение със здрави участници за контрол без чернодробно увреждане, фармакокинетиката на нирматрелвир при участници с умерена степен на чернодробно увреждане не се различава в значителна степен. Коригираното средно геометрично съотношение (90% CI) на  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  на нирматрелвир, чрез които се сравнява ФК при участници с умерена степен на чернодробно увреждане (изследване) с тази при участници с нормална чернодробна функция (референция), е 98,78% (70,65%; 138,12%) и 101,96% (съответно 74,20%; 140,11%).

Нирматрелвир/ритонавир не е изследван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

#### Проучвания за взаимодействия, проведени с нирматрелвир/ритонавир

CYP3A4 допринася значително за оксидативния метаболизъм на нирматрелвир при самостоятелно изследване на нирматрелвир в човешки чернодробни микрозоми. Ритонавир е инхибитор на CYP3A и повишава плазмените концентрации на нирматрелвир и други лекарства, които се метаболизират главно от CYP3A. Въпреки че се прилага едновременно с ритонавир като фармакокинетичен ехансер, съществува възможност силни инхибитори и индуктори да променят фармакокинетиката на нирматрелвир.

Нирматрелвир не инхибира обратимо CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2 *in vitro* при клинично значими концентрации. Резултатите от *in vitro* проучване показват, че нирматрелвир може да е индуктор на CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Клиничната значимост е неизвестна. Въз основа на данни, получени *in vitro*, нирматрелвир е с нисък потенциал да инхибира BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 и OCT2. Съществува възможност нирматрелвир да инхибира MDR1 и OATP1B1 при клинично значими концентрации.

Ефектът върху фармакокинетиката на нирматрелвир/ритонавир е оценена с итраконазол (инхибитор на CYP3A) и карбамазепин (индуктор на CYP3A). Тестовите/референтните съотношения на коригираните средни геометрични стойности за  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  на нирматрелвир са съответно 44,50% и 56,82% след съпътстващо приложение на нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg с многократни перорални дози карбамазепин. Тестовите/референтните съотношения на коригираните средни геометрични стойности за  $AUC_{tau}$  и  $C_{max}$  на нирматрелвир са съответно 138,82% и 118,57%, когато нирматрелвир/ритонавир се прилага едновременно с многократни дози итраконазол, в сравнение с нирматрелвир/ритонавир, прилагани самостоятелно.

Ефектът на нирматрелвир/ритонавир върху други лекарства е оценен с мидазолам (субстрат на CYP3A) и дабигатран (субстрат на P-gp). Тестовите/референтните съотношения на коригираните средни геометрични стойности за  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  на мидазолам са съответно 1 430,02% и 368,33%, когато мидазолам се прилага едновременно с многократни дози нирматрелвир/ритонавир, в сравнение с мидазолам, прилаган самостоятелно. Тестовите/референтните съотношения на коригираните средни геометрични стойности за  $AUC_{inf}$  и  $C_{max}$  на дабигатран са съответно 194,47% и 233,06% след прилагане на дабигатран с многократни дози нирматрелвир/ритонавир в сравнение с дабигатран, прилаган самостоятелно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма проведени неклинични проучвания за безопасност с нирматрелвир в комбинация с ритонавир.

#### Нирматрелвир

Проучванията за токсичност и генотоксичност при многократно прилагане не показват риск, дължащ се на нирматрелвир. Не са наблюдавани нежелани ефекти при проучвания на фертилитета, ембриофеталното или пренаталното и постнаталното развитие при плъхове. Проучване при бременни зайци показва нежелано понижаване на телесното тегло на фетуса при отсъствие на значителна токсичност за майката. Изчислено е, че системната експозиция ( $AUC_{24}$ ) при зайци при максималната доза без нежелан ефект върху телесното тегло на фетуса е приблизително 3 пъти по-висока, отколкото експозицията при хора при препоръчителната терапевтична доза Paxlovid.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с нирматрелвир.

#### Ритонавир

Проучванията за токсичност при многократно прилагане на ритонавир при животни идентифицират основните прицелни органи като черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и са придружени от повишения на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината са наблюдавани при всички проучвания, проведени с ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Данните от ултраструктурно изследване показват, че тези промени в ретината може да са вторични от фосфолипидоза. Клиничните изпитвания обаче не показват данни за индуцирани от лекарствения продукт очни промени при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при прекратяване на ритонавир. Клиничните изследвания при хора не показват клинично значими промени при функционални изследвания на щитовидната жлеза.

Наблюдавани са бъбречни промени, включително тубулна дегенерация, хронично възпаление и протеинурия при плъхове и се счита, че се дължат на специфично за вида спонтанно заболяване. В допълнение на това, в клинични изпитвания не са забелязани клинично значими бъбречни аномалии.

Проучванията за генотоксичност не показват риск, дължащ се на ритонавир. Дългосрочни проучвания за канцерогенност на ритонавир при мишки и плъхове показват туморогенен потенциал, специфичен за тези видове, но се счита, че те са без значимост при хора. Ритонавир няма ефекти върху фертилитета при плъхове. Токсичността на развитието, наблюдавана при плъхове (ембриолеталност, понижено телесно тегло на фетуса, забавяния на осификацията и висцерални промени, включително забавен десцензус на тестисите), се наблюдава главно при дози, които са токсични за майката. Токсичност на развитието (ембриолеталност, намален размер на котилото и понижени тегла на фетусите) се наблюдава при дози, токсични за майката.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Нирматрелвир филмирани таблетки

Ядро на таблетката:  
Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Колоиден силициев диоксид  
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:  
Хидроксипропил метилцелулоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Полиетилен гликол (E1521)  
Железен оксид, червен (E172)

#### Ритонавир филмирани таблетки

Ядро на таблетката:  
Коповидон  
Сорбитанов лаурат  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол (E1521)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Талк (E553b)  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Полисорбат 80 (E433)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер-карти от ОРА/алуминий/PVC фолио с 30 таблетки.

Raxlovid е опакован в картонени опаковки, съдържащи 30 таблетки в 5 блистера с дневна доза.

Всеки еднодневен блистер-карта съдържа 4 таблетки нирматрелвир и 2 таблетки ритонавир за сутрешната и вечерната доза.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1625/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 януари 2022 г.  
Дата на последно подновяване: 28 ноември 2022 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

14/12/2023

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.