

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко виявляти нову інформацію з безпечності. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Інформацію щодо повідомлення про побічні реакції див. у розділі 4.8.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Паксловід 150 мг/100 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна рожева таблетка препарату PF-07321332, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг PF-07321332.

Кожна біла таблетка ритонавіру, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг ритонавіру.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

Кожна таблетка препарату PF-07321332 150 мг, вкрита плівковою оболонкою, містить 176 мг лактози.

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

PF-07321332

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

Рожева, овальної форми, приблизно 17,6 мм завдовжки і 8,6 мм завширшки, із тисненням «PFE» з одного боку й «3CL» з іншого.

Ритонавір

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою (таблетка).

Білого або майже білого кольору, у формі капсули, приблизно 17,1 мм завдовжки і 9,1 мм завширшки, із тисненням «H» з одного боку та «R9» з іншого.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Препарат Паксловід показаний для лікування COVID-19 у дорослих, які не потребують додаткового кисню, але мають підвищений ризик прогресування COVID-19 до тяжкої форми (див. розділ 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Паксловід — це таблетки препарату PF-07321332, які упаковані разом із таблетками ритонавіру.

Препарат PF-07321332 необхідно застосовувати одночасно з ритонавіром. У разі неодночасного застосування PF-07321332 з ритонавіром концентрація PF-07321332 у плазмі крові буде не достатньою для досягнення бажаної терапевтичної дії.

Дози

Рекомендована доза становить 300 мг PF-07321332 (дві таблетки по 150 мг) із 100 мг ритонавіру (одна таблетка 100 мг), які приймаються разом перорально двічі на день протягом 5 днів. Лікування препаратом Паксловід необхідно починати якомога швидше після отримання позитивних результатів прямого тесту на вірус SARS-CoV-2 та протягом 5 днів після появи симптомів.

Паксловід можна приймати незалежно від їжі. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовувати, не ламати й не подрібнювати.

Пропущену дозу слід прийняти якомога швидше протягом 8 годин після призначеного часу, після чого необхідно продовжувати нормальний режим дозування. Якщо пройшло більше 8 годин, не слід приймати пропущену дозу, а лікування необхідно продовжувати згідно з нормальним графіком дозування.

Якщо пацієнт потребує госпіталізації в зв'язку з тяжким або критичним перебігом COVID-19 після початку лікування препаратом Паксловід, пацієнту слід завершити повний 5-денний курс лікування на розсуд лікаря.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Безпечність й ефективність препарату Паксловід у дітей віком до 18 років ще не встановлено.

Пацієнти літнього віку

Наразі немає рекомендацій щодо необхідності коригування дози для пацієнтів літнього віку.

Порушення функції нирок

Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого ступеня не потрібно коригувати дозу.

Пацієнтам із порушенням функції нирок середнього ступеня необхідно зменшити дозу до 150 мг/100 мг PF-07321332/ритонавіру (по 1 таблетці кожного) двічі на добу протягом 5 днів. Зайву таблетку PF-07321332 необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог (див. розділ 6.6).

Препарат Паксловід не рекомендовано пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня або з нирковою недостатністю, оскільки належну дозу для таких пацієнтів ще не визначено (див. розділ 5.2).

Порушення функції печінки

Пацієнтам із порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за шкалою Чайлда–П'ю) або середнього ступеня (клас В за шкалою Чайлда–П'ю) не потрібно коригувати дозу препарату Паксловід.

Немає даних щодо фармакокінетики або безпечності застосування PF-07321332 або ритонавіру в пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за шкалою Чайлда–П'ю), тому препарат Паксловід протипоказаний пацієнтам із порушенням функції печінки тяжкого ступеня.

Супутня терапія за схемою, яка включає ритонавір або кобіцистат

Коригувати дозу не потрібно; доза препарату Паксловід становить 300 мг/100 мг двічі на добу протягом 5 днів.

Пацієнти з діагностованим вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або вірусом гепатиту С (ВГС), які отримують лікування за схемою, яка включає ритонавір або кобіцистат, повинні продовжувати лікування, як призначено.

4.3 Протипоказання

Препарат Паксловід протипоказано пацієнтам:

- із клінічно значущою гіперчутливістю в анамнезі до діючих речовин (PF-07321332/ритонавір) або до будь-яких допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1;
- із порушенням функції печінки тяжкого ступеня;
- із порушенням функції нирок тяжкого ступеня.

Препарат Паксловід також протипоказано застосовувати одночасно з лікарськими засобами, кліренс яких сильно залежить від ізоферменту CYP3A і для яких підвищена концентрація в плазмі асоціюється із серйозними і (або) небезпечними для життя побічними реакціями. Препарат Паксловід також протипоказано застосовувати з лікарськими засобами, які є сильними індукторами ізоферменту CYP3A, для яких зниження плазмової концентрації PF-07321332/ритонавіру може асоціюватися з потенційною втратою вірусологічної відповіді та можливою резистентністю.

Таблиця 1. Лікарські засоби, які протипоказані для одночасного застосування з PF-07321332/ритонавіром

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу	Клінічні зауваження
Взаємодії, які спричиняють підвищення концентрації супутніх лікарських засобів, оскільки препарат Паксловід пригнічує їх метаболічний шлях, опосередкований ізоферментом CYP3A4		
Антагоніст альфа-1-адренорецептора	альфузозин	Підвищення концентрації альфузозина в плазмі може призвести до тяжкої гіпотензії.
Анальгетики	петидин, піроксикам, пропоксифен	Підвищення плазмової концентрації норпетидину, піроксикаму та пропоксифену може призвести до тяжкого пригнічення дихання або гематологічних порушень.
Антиангінальні засоби	ранолазин	Потенційне підвищення концентрації ранолазина в плазмі може призвести до серйозних і (або) небезпечних для життя побічних реакцій.
Протипухлинні засоби	нератиніб	Підвищення концентрації нератинібу в плазмі, що може підвищити ризик виникнення серйозних і (або) небезпечних для життя побічних реакцій, включаючи гепатотоксичність.
	венетоклакс	Підвищення плазмової концентрації венетоклаксу, що може збільшити ризик виникнення синдрому лізису пухлини з початком прийому та під час фази титрування дози.
Протиаритмічні засоби	аміодарон, беприділ, дронедазон, енкаїнід, флекаїнід, пропафенон, хінідин	Потенційне підвищення плазмової концентрації аміодарону, беприділу, дронедазону, енкаїніду, флекаїніду, пропафенону й хінідину може призвести до аритмії або інших серйозних побічних реакцій.

Таблиця 1. Лікарські засоби, які протипоказані для одночасного застосування з PF-07321332/ритонавіром

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу	Клінічні зауваження
Антибіотики	фузидова кислота	Підвищення концентрації фузидової кислоти та ритонавіру в плазмі.
Протиподагричні засоби	колхіцин	Підвищення концентрації колхіцину в плазмі може призвести до серйозних і (або) небезпечних для життя побічних реакцій у пацієнтів із порушенням функції нирок і (або) печінки.
Протигістамінні засоби	астемізол, терфенадин	Підвищення концентрації астемізолу та терфенадину в плазмі може призвести до тяжких аритмій, спричинених цими препаратами.
Антипсихотики/нейролептики	луразидон, пімозид, клозапін кветіапін	Підвищення плазмової концентрації луразидону, пімозиду та клозапіну може призвести до серйозних і (або) небезпечних для життя побічних реакцій. Підвищення концентрації кветіапіну в плазмі може призвести до коми.
Похідні ріжків	дігідроерготамін, ергоновін, ерготамін, метилергоновін	Підвищення концентрації похідних ріжків у плазмі, що призводить до гострої ерготоксичності, включаючи вазоспазм й ішемію.
Стимулятори моторики шлунково-кишкового тракту	цизаприд	Підвищення концентрації цизаприду в плазмі, що підвищує ризик виникнення тяжких аритмій, спричинених цим препаратом.
Ліпомодифікуючі засоби		
Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази	ловастатин, симвастатин	Підвищення концентрації ловастатину та симвастатину в плазмі, що призводить до підвищення ризику виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз.
Інгібітор мікосомального білка-переносника тригліцеридів (МБПТ)	ломітапід	Підвищення концентрації ломітапіду в плазмі.
Інгібітори PDE5	аванафіл, варденафіл силденафіл (Реваціо®), коли він застосовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії	Підвищення концентрації аванафілу та варденафілу в плазмі. Підвищення концентрації силденафілу в плазмі може потенційно призвести до порушень зору, гіпотензії, тривалої ерекції та синкопе.

Таблиця 1. Лікарські засоби, які протипоказані для одночасного застосування з PF-07321332/ритонавіром

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу	Клінічні зауваження
Седативні/снодійні засоби	клоназепам, діазепам, естазолам, флуразепам, триазолам, мідазолам в пероральній формі	Підвищення плазмової концентрації клоназепаму, діазепаму, естазоламу, флуразепаму, триазоламу та пероральної форми мідазоламу може підвищити ризик надмірної седатії та пригнічення дихання.
Взаємодії, які призводять до зниження концентрації PF-07321332/ритонавіру, оскільки супутні лікарські засоби індукують метаболічний шлях препарату Паксловід, опосередкований ізоферментом CYP3A4		
Протисудомні засоби	карбамазепін ^а , фенобарбітал, фенитоїн	Зниження концентрації PF-07321332/ритонавіру в плазмі може призвести до втрати вірусологічної відповіді та можливої резистентності.
Протимікобактеріальні засоби	рифампін	Потенційне зниження концентрації PF-07321332/ритонавіру в плазмі може призвести до втрати вірусологічної відповіді та можливої резистентності.
Препарати рослинного походження	звіробій (<i>Hypericum perforatum</i>)	Потенційне зниження концентрації PF-07321332/ритонавіру в плазмі може призвести до втрати вірусологічної відповіді та можливої резистентності.

а. Див. розділ 5.2 «Дослідження взаємодії лікарських засобів із PF-07321332/ритонавіром».

4.4 Особливості застосування

Ризик серйозних побічних реакцій через взаємодію з іншими лікарськими засобами

Початок прийому препарату Паксловід, інгібітору CYP3A, у пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що метаболізуються ізоферментом CYP3A, або початок прийому лікарських засобів, що метаболізуються ізоферментом CYP3A, у пацієнтів, які вже отримують Паксловід, може підвищити плазмову концентрацію лікарських засобів, що метаболізуються ізоферментом CYP3A.

Із початком прийому лікарських засобів, які пригнічують або стимулюють ізофермент CYP3A, можуть, відповідно, підвищуватися або знижуватися концентрації препарату Паксловід.

Ці взаємодії можуть призвести до:

- Клінічно значущих побічних реакцій, що потенційно можуть призвести до тяжких, небезпечних для життя ситуацій або летальних випадків через більшу експозицію супутніх лікарських засобів.
- Клінічно значущих побічних реакцій через більшу експозицію препарату Паксловід.
- Втрати терапевтичного ефекту препарату Паксловід і можливого розвитку резистентності вірусу.

Список лікарських засобів, які протипоказані для супутнього застосування з PF-07321332/ритонавіром, див. у табл. 1 (див. розділ 4.3), а список потенційно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами див. у табл. 2 (див. розділ 4.5). Можливість взаємодій з іншими лікарськими засобами слід ураховувати як до початку, так і під час терапії препаратом Паксловід; під час терапії необхідно стежити за іншими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно, а також за станом пацієнта щодо побічних реакцій, які асоціюються з іншими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно. Необхідно зважити ризик взаємодії препарату Паксловід з іншими лікарськими засобами в разі їх одночасного застосування протягом 5-денного періоду лікування з ризиком відмови від препарату Паксловід.

Гепатотоксичність

У пацієнтів, які отримували ритонавір, спостерігалися підвищення рівня печінкових трансаміназ, клінічний гепатит і жовтяниця. Таким чином, слід проявляти обережність, призначаючи препарат Паксловід пацієнтам з наявними захворюваннями печінки, відхиленнями рівнів печінкових ферментів або гепатитом.

Резистентність ВІЛ

Оскільки з ритонавіром одночасно вводиться PF-07321332, існує ризик, що у ВІЛ-1 розвинеться резистентність до інгібіторів протеази ВІЛ в осіб з неконтрольованою або недиагностованою інфекцією ВІЛ-1.

Допоміжні речовини

Таблетки PF-07321332 містять лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, повна лактазна недостатність або глюкозо-галактозна мальабсорбція, не слід приймати цей лікарський засіб.

Кожна таблетка PF-07321332 і ритонавіру містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто практично «не містить натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Паксловід (PF-07321332/ритонавір) — це інгібітор ізоферменту CYP3A, і він може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що переважно метаболізуються ізоферментом CYP3A. Лікарські засоби, що екстенсивно метаболізуються ізоферментом CYP3A і мають високий пресистемний метаболізм, здається, найбільш чутливі до значного збільшення експозиції в разі одночасного застосування з PF-07321332/ритонавіром. Тому протипоказане одночасне застосування PF-07321332/ритонавіру з лікарськими засобами, кліренс яких сильно залежить від CYP3A і для яких підвищені концентрації в плазмі крові пов'язана із серйозними і/або небезпечними для життя подіями (див. табл. 1, розділ 4.3).

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що PF-07321332 може бути індуктором ізоферментів CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 і CYP2C9. Клінічна значущість невідома. За даними *in vitro*. PF-07321332 має низьку потенційну здатність до пригнічення BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 і OCT2. Існує потенційна ймовірність, що в клінічно значущих концентраціях PF-07321332 пригнічує MDR1, MATE1, OCT1 і OATP1B1.

Ритонавір має високий ступінь подібності до деяких ізоформ цитохрому P450 (CYP) і може пригнічувати окислення за наступним ранжованим порядком: CYP3A4 > CYP2D6. Ритонавір також характеризується високим ступенем афінності до Р-глікопротеїну і може пригнічувати цей транспортер. Ритонавір може викликати глюкуронізацію й окислення ізоферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2C19, а, отже, сприяти біотрансформації деяких лікарських засобів, що метаболізуються через ці шляхи, а це може спричинити зниження системної експозиції таких лікарських засобів, що може знизити або скоротити їх терапевтичну дію.

Одночасне з Паксловідом застосування інших субстратів CYP3A4, що може призвести до потенційно значущої взаємодії, слід розглядати лише тоді, коли користь перевищує ризики (див. табл. 2).

PF-07321332/ритонавір є субстратом ізоферменту CYP3A, тому лікарські засоби, що стимулюють CYP3A, можуть знижувати плазмову концентрацію PF-07321332 і ритонавіру та зменшувати терапевтичну дію препарату Паксловід.

Лікарські засоби, перелічені в табл. 1 (розділ 4.3) і табл. 2, наведені для довідки та не вважаються вичерпним переліком усіх можливих лікарських засобів, які можуть взаємодіяти з PF-07321332/ритонавіром. Для отримання вичерпної інформації лікарю слід ознайомитися з відповідними довідковими джерелами.

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C_{max})	Клінічні зауваження
Антагоніст α-1-адренорецептора	↑альфузозин	Підвищення концентрації альфузозину в плазмі може призвести до тяжкої гіпотензії, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3).
Похідні амфетаміну	↑метилфенідат, ↑дексамфетамін	Дозований як антиретровірусний препарат, ритонавір здатний пригнічувати ізофермент CYP2D6 і, як наслідок, підвищувати концентрацію амфетаміну та його похідних. У разі одночасного застосування цих препаратів із препаратом Паксловід рекомендовано ретельний моніторинг побічних реакцій.
Анальгетики	↑бупренорфін (57 %, 77 %), ↑норбупренорфін (33 %, 108 %) ↑петидин, ↑піроксикам, ↑пропаксифен ↑фентаніл	Підвищення рівнів бупренорфіну та його активного метаболіту в плазмі крові не призводило до клінічно значущих фармакодинамічних змін у популяції пацієнтів із толерантністю до опіоїдів. Таким чином, коригування дози бупренорфіну може не знадобитися, коли ці два препарати приймаються разом. Підвищення плазмової концентрації норпетидину, піроксикаму та пропаксифену може призвести до тяжкого пригнічення дихання або гематологічних порушень (див. розділ 4.3).

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↓метадон (36 %, 38 %)</p> <p>↓морфін</p>	<p>Як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A4 і, як наслідок, очікується підвищення концентрації фентанілу в плазмі. У разі одночасного застосування фентанілу з ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної дії та побічних реакцій (включаючи пригнічення дихання).</p> <p>Зважаючи на індукцію глюкуронізації, можна розглянути питання про збільшення дози метадону за умови одночасного застосування з ритонавіром як фармакокінетичним підсилювачем. Коригування дози повинно розглядатись з огляду на клінічну відповідь пацієнта на терапію метадонем.</p> <p>Рівні морфіну можуть бути знижені через індукцію глюкуронізації ритонавіром, що дозований як фармакокінетичний підсилювач.</p>
Антиангінальні засоби	↑ранолазин	Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A очікується підвищення концентрації ранолазину. Супутнє застосування з ранолазином є протипоказаним (див. розділ 4.3).
Антиаритмічні засоби	<p>↑аміодарон, ↑дронедарон, ↑пропафенон, ↑хінідин</p> <p>↑дигоксин</p>	<p>Одночасне застосування ритонавіру, ймовірно, здатне призвести до підвищення плазмової концентрації аміодарону, дронедарону, флекаїніду, пропафенону й хінідину, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Ця взаємодія може бути спричинена тим, що ритонавір, дозований як фармакокінетичний підсилювач, спричиняє модифікацію Р-глікопротеїно-опосередкованого ефлюксу дигоксину.</p>
Протиастматичні засоби	↓теофілін (43 %, 32 %)	Через індукцію CYP1A2, можливо, знадобиться збільшити дозу теофіліну за умови одночасного застосування з ритонавіром.
Протипухлинні засоби	↑афатиніб	Через пригнічення ритонавіром білка резистентності раку молочної залози (BCRP) і гострого пригнічення Р-глікопротеїну концентрація в сироватці може зростати. Ступінь збільшення AUC і C _{max} залежить від часу введення

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↑абемацикліб</p> <p>↑апалутамід</p> <p>↑церитиніб</p> <p>↑дазатиніб, ↑нілотиніб, ↑вінкристин, ↑вінбластин</p>	<p>ритонавіру. Слід проявляти обережність у разі застосування афатинібу з препаратом Паксловід (див. інструкцію з медичного застосування афатинібу). Необхідно спостерігати за побічними реакціями, пов'язаними з афатинібом.</p> <p>Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A4 концентрація в сироватці може підвищуватися. Слід уникати одночасного застосування абемациклібу та препарату Паксловід. Якщо уникнути одночасного застосування вважається не можливим, ознайомтеся з рекомендаціями щодо коригування дози, які викладені в інструкції з медичного застосування абемациклібу. Необхідно спостерігати за побічними реакціями, пов'язаними з абемациклібом.</p> <p>Апалутамід є помірно сильним індуктором CYP3A4, і це може призвести до зниження експозиції PF-07321332/ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Крім того, у разі одночасного прийому з ритонавіром сироваткова концентрація апалутаміду може зростати, що може призвести до потенційних серйозних побічних реакцій, включаючи судомний напад. Супутнє застосування препарату Паксловід з апалутамідом не рекомендовано.</p> <p>Концентрація церитинібу в сироватці крові може збільшуватись у зв'язку з пригніченням ритонавіром ізоферменту CYP3A і Р-глікопротеїну. Слід проявляти обережність у разі одночасного застосування церитинібу з ритонавіром. Рекомендації щодо коригування дози див. в інструкції для медичного застосування церитинібу. Необхідно спостерігати за побічними реакціями, пов'язаними з церитинібом.</p> <p>У разі одночасного застосування з ритонавіром концентрація в сироватці крові може зростати, що потенційно</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↑енкорафеніб</p> <p>↑фостаматиніб</p> <p>↑ібрутиніб</p> <p>↑нератиніб</p>	<p>призводить до збільшення частоти виникнення побічних реакцій.</p> <p>У разі одночасного застосування з ритонавіром концентрація енкарафенібу в сироватці крові може збільшуватися, що потенційно підвищує ризик токсичності, включаючи ризик серйозних побічних реакцій, таких як подовження QT-інтервалу. Слід уникати одночасного застосування енкарафенібу та ритонавіру. Якщо вважається, що користь переважає над ризиком, і необхідно застосувати ритонавір, слід ретельно стежити за безпекою пацієнтів.</p> <p>Одночасне застосування фостаматинібу з ритонавіром може збільшити експозицію метаболіту R406 фостаматинібу, що призводить до дозозалежних побічних реакцій, таких як гепатотоксичність, нейтропенія, гіпертензія або діарея. У разі виникнення таких реакцій ознайомтеся з рекомендаціями щодо коригування дози, які викладені в інструкції для медичного застосування фостаматинібу.</p> <p>Концентрація ібрутинібу в сироватці крові може підвищуватися через пригнічення CYP3A ритонавіром, що потенційно підвищує ризик токсичності, включаючи ризик синдрому лізису пухлини. Слід уникати одночасного застосування ібрутинібу та ритонавіру. Якщо вважається, що користь переважає над ризиком, і необхідно застосувати ритонавір, зменшіть дозу ібрутинібу до 140 мг й уважно стежте за пацієнтом на предмет проявів токсичності.</p> <p>Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A4 концентрація в сироватці може підвищуватися. Супутнє застосування нератинібу з препаратом Паксловід є протипоказаним у зв'язку з можливістю виникнення потенційних серйозних і (або) небезпечних для життя побічних</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↑венетоклакс</p>	<p>реакцій, включаючи гепатотоксичність (див. розділ 4.3).</p> <p>У зв'язку з тим, що ритонавір пригнічує CYP3A, концентрація в сироватці може зростати, а це може призвести до підвищеного ризику виникнення синдрому лізису пухлини на початку прийому та під час фази підвищення дози (див. розділ 4.3 та інструкцію для медичного застосування венетоклаксу). В разі застосування з сильними інгібіторами CYP3A у пацієнтів, які завершили фазу підвищення дози й отримують постійну добову дозу венетоклаксу, зменшіть дозу венетоклаксу щонайменше на 75 % (інструкції щодо дозування див. в інструкції для медичного застосування венетоклаксу).</p>
<p>Антикоагулянти</p>	<p>↑апіксабан, ↑дабігатран</p> <p>↑ривароксабан (153 %, 53 %)</p> <p>↑ворапаксар</p> <p>варфарин, ↑↓S-варфарин (9 %, 9 %), ↓↔R-варфарин (33 %)</p>	<p>Потенційне зростання концентрації апіксабану та дабігатрану, що може призвести до підвищення ризику кровотечі. Для отримання подальшої інформації див. інструкції для медичного застосування апіксабану та дабігатрану.</p> <p>Пригнічення CYP3A та P-gp призводить до підвищення плазмових рівнів і фармакодинамічних ефектів ривароксабану, що може призвести до підвищення ризику кровотечі. Таким чином, застосування ритонавіру не рекомендовано в пацієнтів, які отримують ривароксабан.</p> <p>Через пригнічення CYP3A ритонавіром концентрація в сироватці може підвищуватися. Одночасне застосування ворапаксару з препаратом Паксловід не рекомендовано (див. інструкцію для медичного застосування ворапаксару).</p> <p>У разі одночасного застосування з ритонавіром індукція ізоферментів CYP1A2 і CYP2C9 призводить до зниження рівня R-варфарину, тоді як щодо S-варфарину спостерігається лише незначний фармакокінетичний ефект.</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
		Зниження рівня R-варфарину спричиняє знижену антикоагуляцію, тому в разі одночасного застосування варфарину з ритонавіром рекомендовано контролювати параметри антикоагуляції.
Протисудомні засоби	<p>карбамазепін^a</p> <p>↓дивалпроекс, ↓ламотриджин, ↓фенітоїн</p>	<p>Карбамазепін є сильним індуктором ізоферменту CYP3A4, і це може призвести до зниження експозиції PF-07321332 й ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування карбамазепіну з препаратом Паксловід є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Дозований як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір стимулює окислення ізоферментом CYP2C9 і глюкуронізацію і, як результат, очікується зниження концентрації протисудомних засобів у плазмі. У разі одночасного застосування цих препаратів з ритонавіром рекомендовано ретельний моніторинг концентрації протисудомних засобів у сироватці крові та їх терапевтичної дії. Фенітоїн може знижувати рівень ритонавіру в сироватці крові.</p>
Антидепресанти	<p>↑амітриптилін, ↑флуоксетин, ↑іміпрамін, ↑нортриптилін, ↑пароксетин, ↑сертралін</p> <p>↑дезипрамін (145 %, 22 %)</p>	<p>Дозований як антиретровірусний препарат, ритонавір, ймовірно, здатний пригнічувати CYP2D6 і, як наслідок, підвищувати концентрацію іміпраміну, амітриптиліну, нортриптиліну, флуоксетину, пароксетину або сертраліну.</p> <p>У разі одночасного застосування цих препаратів із ритонавіром у дозах, призначених для антиретровірусної терапії, рекомендовано ретельний моніторинг їх терапевтичної дії та побічних реакцій.</p> <p>AUC та C_{max} 2-гідроксиметаболіту знижувались на 15 % та 67 %, відповідно. Рекомендовано знизити дозу дезипраміну в разі одночасного застосування з ритонавіром.</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
Антиподагричні засоби	↑колхіцин	У разі одночасного застосування з ритонавіром очікується зростання концентрації колхіцину. У пацієнтів, які одночасно отримували колхіцин і ритановір (пригнічення ізоферменту CYP3A4 і Р-глікопротеїну), повідомлялося про взаємодії, що призводили до життєзагрожуючих або летальних наслідків, Супутнє застосування колхіцину з препаратом Паксловід є протипоказаним (див. розділ 4.3).
Антигістамінні засоби	↑фексофенадин ↑лоратадин	Дозований як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір може модифікувати опосередкований Р-глікопротеїном ефлюкс фексофенадину, що призводить до збільшення концентрації фексофенадину. Дозований як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір пригнічує CYP3A і, як наслідок, очікується підвищення концентрації лоратадину в плазмі. У разі одночасного застосування лоратадину з ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної дії та побічних реакцій.
Протиінфекційні засоби	↑фузидова кислота ↑рифабутин (4-кратне, 2,5-кратне) ↑25- <i>O</i> -дезацетил метаболіт рифабутину (38-кратне, 16-кратне) рифампіцин	Одночасне застосування ритонавіру ймовірно призведе до підвищення плазмової концентрації фузидової кислоти й ритонавіру, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3). З огляду на значне збільшення AUC рифабутину, може бути показане зниження дози рифабутину до 150 мг 3 рази на добу в разі одночасного застосування з ритонавіром, дозованим як фармакокінетичний підсилювач. Рифампіцин є сильним індуктором ізоферменту CYP3A4, і це може призвести до зниження експозиції PF-07321332/ритонавіру та потенційної втрати вірусологічної відповіді. Супутнє застосування рифампіцину з препаратом Паксловід є протипоказаним (див. розділ 4.3).

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↓вориконазол (39 %, 24 %)</p> <p>↑кетоназол (3,4-кратне, 55 %)</p> <p>↑ітраконазол^a, ↑еритроміцин</p> <p>↓атоваквон</p> <p>↑бедаквілін</p>	<p>Супутнього застосування вориконазолу з ритонавіром, дозованим як фармакокінетичний підсилювач, слід уникати, доки застосування вориконазолу не буде обґрунтовано оцінкою користі-ризиком для пацієнта.</p> <p>Ритонавір пригнічує CYP3A-опосередкований метаболізм кетоназолу. З огляду на високу частоту виникнення побічних реакцій з боку ШКТ й печінки, слід розглянути питання про зниження дози кетоназолу в разі одночасного застосування з ритонавіром.</p> <p>Дозований як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A4 і, як наслідок, підвищує концентрацію ітраконазолу й еритроміцину в плазмі. У разі одночасного застосування еритроміцину або ітраконазолу із ритонавіром рекомендовано ретельний моніторинг їх терапевтичної дії та побічних реакцій.</p> <p>Дозований як фармакокінетичний підсилювач, ритонавір стимулює глюкуронізацію і, як наслідок, знижує концентрацію атоваквону в плазмі. У разі одночасного застосування атоваквону з ритонавіром рекомендовано ретельний моніторинг рівнів концентрації препаратів у сироватці крові або їх терапевтичної дії.</p> <p>Немає даних щодо дослідження взаємодії виключно з ритонавіром. У зв'язку з ризиком побічних реакцій, пов'язаних з бедаквіліном, слід уникати супутнього застосування бедаквіліну та ритонавіру. Якщо користь переважає над ризиком, слід проявляти обережність під час супутнього застосування бедаквіліну з ритонавіром. Рекомендовано частіше здійснювати моніторинг електрокардіограм та рівня трансаміназ (див. інструкцію з медичного застосування бедаквіліну)</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>деламанід</p> <p>↑ кларитроміцин (77 %, 31 %) ↓ 14-ОН метаболіт кларитроміцину (100 %, 99 %)</p> <p>сульфаметоксазол/триметоприм</p>	<p>Немає даних щодо дослідження взаємодії виключно з ритонавіром. У дослідженні лікарської взаємодії з 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 експозиція метаболіту деламаніду DM-6705 збільшувалася на 30 %. У зв'язку з ризиком подовження скоригованого інтервалу QT, пов'язаного з DM-6705, якщо одночасне застосування деламаніду з ритонавіром вважається необхідним, рекомендовано дуже частий моніторинг ЕКГ протягом усього періоду лікування деламанідом (див. розділ 4.4 та інструкцію для медичного застосування деламаніду).</p> <p>З огляду на велике терапевтичне вікно кларитроміцину, немає необхідності зменшувати дозу для пацієнтів із нормальною функцією нирок. Не слід одночасно застосовувати кларитроміцин у дозах вище 1 г на добу з ритонавіром, дозованим як фармакокінетичний підсилювач. У разі наявності порушення функції нирок у пацієнтів слід розглянути питання про зниження дози кларитроміцину: для пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв дозу необхідно зменшити на 50 %, для пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв дозу слід зменшити на 75 %.</p> <p>Не слід змінювати дозу сульфаметоксазолу/триметоприму в разі супутнього застосування з ритонавіром.</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
Інгібітори протеази ВІЛ	<p>↑ампренавір (64 %, 5-кратне)</p> <p>↑атазанавір (86 %, 11-кратне)</p> <p>↑дарунавір (14-кратне)</p> <p>↑фосампренавір (2,4-кратне, 11-кратне) вимірювався як ампренавір)</p>	<p>Ритонавір підвищує сироваткову концентрацію ампренавіру в результаті пригнічення ізоферменту CYP3A4. Для отримання подальшої інформації лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ампренавіру.</p> <p>Ритонавір підвищує сироваткову концентрацію атазанавіру в результаті пригнічення ізоферменту CYP3A4. Для отримання подальшої інформації лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування атазанавіру.</p> <p>Ритонавір підвищує сироваткову концентрацію дарунавіру в результаті пригнічення ізоферменту CYP3A. Для забезпечення терапевтичної дії дарунавіру його необхідно застосовувати разом з ритонавіром. Для отримання подальшої інформації див. інструкцію для медичного застосування дарунавіру.</p> <p>Ритонавір підвищує сироваткову концентрацію ампренавіру (від фосампренавіру) в результаті пригнічення ізоферменту CYP3A4. Для забезпечення терапевтичної дії фосампренавіру його необхідно застосовувати разом з ритонавіром. Для отримання подальшої інформації лікарям слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування фосампренавіру.</p>
Препарати для лікування ВІЛ-інфекції	<p>↑ефавіренц (21 %)</p> <p>↑маравірок (161 %, 28 %)</p>	<p>Під час супутнього застосування ефавіренцу з ритонавіром спостерігалася вища частота виникнення побічних реакцій (наприклад запаморочення, нудоти, парестезії) і відхилень від норми лабораторних показників (підвищення рівнів печінкових ферментів).</p> <p>Ритонавір підвищує сироваткову концентрацію маравіроку в результаті пригнічення ізоферменту CYP3A. Маравірок можна застосовувати разом із ритонавіром, щоб підсилити експозицію маравіроку. Для отримання подальшої</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↓ралтегравір (16 %, 1 %)</p> <p>↓зидовудин (25 %, не визначено)</p>	<p>інформації див. інструкцію для медичного застосування маравіроку.</p> <p>Одночасне застосування ритонавіру та ралтегравіру призводить до незначного зниження рівня ралтегравіру.</p> <p>Ритонавір може стимулювати глюкуронізацію зидовудину, що призводить до незначного зниження рівня зидовудину. Не повинно бути необхідним змінювати дозу.</p>
Антипсихотичні засоби	<p>↑клозапін, ↑пімозид</p> <p>↑галоперидол, ↑рисперидон, ↑тіоридазин</p> <p>↑луразидон</p> <p>↑кветіапін</p>	<p>Одночасне застосування ритонавіру, ймовірно, здатне призвести до підвищення концентрації клозапіну або пімозиду в плазмі, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Ритонавір, ймовірно, здатний пригнічувати CYP2D6 і, як наслідок, підвищувати концентрацію галоперидолу, рисперидону та тіоридазину. У разі одночасного застосування цих препаратів із ритонавіром у дозах, призначених для антиретровірусної терапії, рекомендовано проводити ретельний моніторинг їх терапевтичної дії та побічних реакцій.</p> <p>Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A очікується підвищення концентрації луразидону. Супутнє застосування з луразидоном є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A очікується підвищення концентрації кветіапіну. Супутнє застосування препарату Паксловід і кветіапіну є протипоказаним, оскільки це може підвищити токсичність, пов'язану з кветіапіном (див. розділ 4.3).</p>
β2-агоніст (тривалої дії)	↑сальметерол	Ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A4 і, як результат, очікується чітко виражене підвищення концентрації сальметеролу в плазмі. Тому супутнє застосування не рекомендовано.

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
Блокатори кальцієвих каналів	↑амлодипін, ↑дилтіазем, ↑ніфедипін	Дозований як фармакокінетичний підсилувач або антиретровірусний засіб, ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A4 і, як наслідок, підвищує плазмову концентрацію блокаторів кальцієвих каналів. У разі одночасного застосування цих препаратів із ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг їх терапевтичної дії та побічних реакцій.
Антагоністи ендотеліну	↑бозентан ↑ріоцигуат	Одночасне застосування бозентану та ритонавіру може збільшити C _{max} та площу під кривою AUC для бозентану в рівноважному стані. Концентрація в сироватці крові може збільшуватись у зв'язку з пригніченням ізоферменту CYP3A і Р-глікопротеїну ритонавіром. Одночасне застосування ріоцигуату з препаратом Паксловід не рекомендовано (див. інструкцію для медичного застосування ріоцигуату).
Похідні ріжків	↑дигідроерготамін, ↑ергоновін, ↑ерготамін, ↑метилергоновін	Одночасне застосування ритонавіру, ймовірно, здатне призвести до підвищення концентрації похідних ріжків у плазмі, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3)
Противірусні засоби прямої дії для лікування ВГС	↑глекапревір/пібрентасвір	Концентрація в сироватці може зростати через пригнічення ритонавіром Р-глікопротеїну, BCRP і OATP1B. Не рекомендовано одночасне застосування глекапревіру/пібрентасвіру та препарату Паксловід через підвищений ризик підвищення АЛТ, пов'язаний із підвищенням експозиції глекапревіру.

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
ГМГ-КоА-редуктаза	<p>↑ловастатин, ↑симвастатин</p> <p>↑аторвастатин, ↑флувастатин, ↑правастатин, ↑розувастатин,</p>	<p>У разі одночасного застосування з ритонавіром, дозованим як антиретровірусний засіб або фармакокінетичний підсилювач очікується помітне підвищення плазмової концентрації інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, що суттєво залежать від метаболізму ізоферменту СУР3А, таких як ловастатин і симвастатин. Оскільки підвищення концентрації ловастатину та симвастатину може спровокувати виникнення в пацієнтів міопатії, включаючи рабдоміоліз; комбінація цих препаратів із ритонавіром протипоказана (див. розділ 4.3).</p> <p>Метаболізм аторвастатину менше залежить від ізоферменту СУР3А. Хоча виведення розувастатину не залежить від ізоферменту СУР3А, повідомлялося про збільшення експозиції розувастатину за умови одночасного застосування з ритонавіром. Механізм такої взаємодії не зрозумілий, але може результатом пригнічення транспортера. У разі застосування з ритонавіром, дозованим як фармакокінетичний підсилювач або як антиретровірусний засіб слід застосовувати найменші можливі дози аторвастатину та розувастатину. Метаболізм правастатину та флувастатину не залежить від ізоферменту СУР3А. Не передбачається, що вони взаємодіятимуть із ритонавіром. Якщо показане лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, рекомендовано застосовувати правастатин або флувастатин.</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
Гормональні контрацептиви	↓етинілестрадіол (40 %, 32 %)	З огляду на зниження концентрації етинілестрадіолу слід розглянути питання про застосування бар'єрної або інших методів негормональної контрацепції в разі одночасного застосування з ритонавіром, дозованим як антиретровірусний засіб або як фармакокінетичний підсилювач. Ритонавір, ймовірно, здатний змінювати профіль маткових кровотеч і зменшувати ефективність контрацептивів, що містять естрадіол.
Імунодепресанти	↑циклоспорин, ↑такролімус, ↑еверолімус	Дозований як фармакокінетичний підсилювач або антиретровірусний засіб, ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A4 і, як наслідок, очікується підвищення плазмових концентрацій циклоспорину, такролімусу й еверолімусу. У разі одночасного застосування цих препаратів із ритонавіром рекомендовано ретельний моніторинг їх терапевтичної дії та побічних реакцій.
Ліпідмодифікуючі засоби	↑ломітапід	Інгібітори ізоферменту CYP3A4 підвищують експозицію ломітапиду, а сильні інгібітори підвищують експозицію приблизно в 27 разів. Через пригнічення ритонавіром ізоферменту CYP3A4 очікується підвищення концентрації ломітапиду. Супутнє застосування препарату Паксловід з ломітапідом є протипоказаним (див. інструкцію для медичного застосування ломітапиду) (див. розділ 4.3).

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ5)	<p>↑аванафіл (13-кратне, 2,4-кратне)</p> <p>↑силденафіл (11-кратне, 4-кратне)</p> <p>↑тадалафіл (124 %, ↔)</p> <p>↑варденафіл (49-кратне, 13-кратне)</p>	<p>Супутне застосування аванафілу з препаратом Паксловід є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Супутне застосування силденафілу для лікування еректильної дисфункції з ритонавіром, дозованим як антиретровірусний засіб або як фармакокінетичний підсилювач потрібно здійснювати з обережністю, а дози силденафілу в жодному разі не повинні перевищувати 25 мг протягом 48 годин. Супутнє застосування силденафілу з препаратом Паксловід є протипоказаним для пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (див. розділ 4.3).</p> <p>Супутнє застосування тадалафілу для лікування еректильної дисфункції з ритонавіром, дозованим як антиретровірусний засіб або як фармакокінетичний підсилювач, потрібно здійснювати з обережністю та в низьких дозах, що не перевищуватимуть 10 мг тадалафілу кожні 72 години, та здійснювати посилений моніторинг побічних реакцій.</p> <p>Супутнє застосування варденафілу з препаратом Паксловід є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p>
Седативні/снодійні засоби	<p>↑клоназепам, ↑діазепам, ↑естазолам, ↑флуразепам</p> <p>↑мідазолам в оральній і парентеральній формі</p>	<p>Одночасне застосування ритонавіру, ймовірно, здатне призвести до підвищення плазмової концентрації клоназепаму, діазепаму, естазоламу та флуразепаму, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3).</p> <p>Мідазолам екстенсивно метаболізується ізоферментом CYP3A4. Одночасне застосування з ритонавіром може призвести до великого збільшення концентрації мідазоламу. Передбачається значно вища концентрація мідазоламу в плазмі, якщо мідазолам застосовується перорально. Таким чином, не слід застосовувати препарат Паксловід одночасно з</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↑триазолам (> 20-кратне, 87 %)</p> <p>↓петидин (62 %, 59 %), ↑метаболіт норпетидину (47 %, 87 %)</p> <p>↑алпразолам (2,5-кратне, ↔)</p>	<p>мідазоламом, що застосовується перорально (див. розділ 4.3). Водночас необхідно проявляти обережність у разі одночасного застосування препарату Паксловід і парентеральної форми мідазоламу. Дані щодо одночасного застосування парентеральної форми мідазоламу з іншими інгібіторами протеази свідчать про можливість збільшення концентрації мідазоламу в плазмі у 3–4 рази. Якщо необхідно застосувати препарат Паксловід одночасно з мідазоламом у парентеральній формі, це потрібно здійснювати у відділенні інтенсивної терапії або в інших подібних установах, де забезпечуть ретельний клінічний моніторинг і належну медичну допомогу в разі пригнічення дихання і/або тривалої седації. Слід розглянути питання про коригування дози мідазоламу, особливо якщо вводиться більш, ніж одна доза цього препарату.</p> <p>Одночасне застосування ритонавіру, ймовірно, здатне призвести до підвищення концентрації триазоламу в плазмі, а тому є протипоказаним (див. розділ 4.3)</p> <p>Через ризик підвищення концентрацій метаболіту, норпетидину, який має як анальгетичну, так і ЦНС-стимулюючу активність, одночасне застосування петидину та ритонавіру протипоказане. Висока концентрація норпетидину може підвищити ризик впливу на ЦНС (наприклад, судом) (див. розділ 4.3).</p> <p>Після введення ритонавіру метаболізм алпразоламу пригнічується. У разі одночасного застосування алпразоламу з ритонавіром, дозованим як антиретровірусний засіб або фармакокінетичний підсилювач протягом перших кількох днів необхідно дотримуватися обережності, перш ніж розвинеться індукція метаболізму алпразоламу.</p>

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	↑буспірон	Дозований як антиретровірусний засіб або фармакокінетичний підсилювач, ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A і, як наслідок, підвищує концентрацію буспірону в плазмі. У разі одночасного застосування буспірону з ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної дії та побічних реакцій.
Снодійні засоби	↑золпідем (28 %, 22 %)	Одночасне застосування препаратів золпідем і ритонавір, слід супроводжувати ретельним моніторингом за станом пацієнта на предмет надмірної седативної дії.
Препарати для лікування залежності від куріння	↓бупропіон (22 %, 21 %)	Бупропіон здебільшого метаболізується ізоферментом CYP2B6. У разі одночасного застосування бупропіону з повторюваними дозами ритонавіру очікується зниження рівнів бупропіону. Вважається, що ці ефекти представляють індукцію метаболізму бупропіону. Однак, оскільки ритонавір продемонстрував пригнічення ізоферменту CYP2B6 <i>in vitro</i> , не слід перевищувати рекомендовану дозу бупропіону. На відміну від тривалого застосування ритонавіру, після нетривалого застосування низьких доз ритонавіру (200 мг двічі на добу протягом 2 днів) значної взаємодії з бупропіоном не спостерігалось. Це дає можливість припустити, що концентрація бупропіону починає знижуватися через декілька днів після початку супутнього введення ритонавіру.
Стероїди	Флутиказону пропіонат (інгаляційно, інтраназально або у вигляді ін'єкцій), будесонід, триамцинолон	У пацієнтів, які отримували ритонавір і флутиказону пропіонат інгаляційно або інтраназально, відзначали системну дію кортикостероїдів, включаючи синдром Кушинга та супресію функції надниркових залоз (відзначалося зниження рівня кортизолу в плазмі крові на 86 %); подібна дія також могла виникати в разі застосування інших кортикостероїдів, які метаболізуються ізоферментом CYP3A, наприклад будесоніду та триамцинолону. Отже, не рекомендовано одночасне застосування ритонавіру, дозованого як

Таблиця 2. Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій

Клас лікарських засобів	Лікарські засоби відповідного класу (зміна AUC, зміна C _{max})	Клінічні зауваження
	<p>↑дексаметазон</p> <p>↑преднізолон (28 %, 9 %)</p>	<p>антиретровірусний засіб або як фармакокінетичний підсилювач, та цих глюкокортикоїдів, доки потенційна користь лікування не переважатиме над ризиком системної дії кортикостероїдів. Слід розглянути питання щодо зниження дози глюкокортикоїду, і водночас необхідно забезпечити ретельний контроль місцевих та системних ефектів глюкокортикоїду або перейти на глюкокортикоїд, який не є субстратом для ізоферменту CYP3A4 (наприклад, беклометазон). Крім того, у разі відмови від глюкокортикоїдів може знадобитися поступове зменшення дози препарату протягом тривалого часу.</p> <p>Дозований як фармакокінетичний підсилювач або протиретровірусний засіб, очікується, що ритонавір пригнічує ізофермент CYP3A і, як наслідок, підвищує концентрацію дексаметазону в плазмі. У разі одночасного застосування дексаметазону з ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної дії та побічних реакцій.</p> <p>У разі одночасного застосування преднізолону з ритонавіром рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної дії та побічних реакцій. Значення AUC метаболіту преднізолону зростає на 37 % та 28 % через 4 та 14 днів застосування ритонавіру, відповідно.</p>
Замісна терапія гормонами щитоподібної залози	левотироксин	Повідомлялося про післярестраційні випадки взаємодії між ритонавір-вмісними лікарськими засобами та левотироксином. У пацієнтів, які отримують левотироксин, необхідно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ) щонайменше протягом одного місяця після початку і/або завершення лікування ритонавіром.

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; AUC — площа під кривою; C_{max} — максимальна концентрація.

а. Див. розділ 5.2 «Дослідження взаємодії лікарських засобів із PF-07321332/ритонавіром».

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки, здатні завагітніти / засоби контрацепції для жінок і чоловіків

Немає даних щодо застосування препарату Паксловід у людини в період вагітності, що допомогли б в інформуванні щодо ризиків виникнення серйозних наслідків розвитку, пов'язаних з препаратом. Жінкам, здатним завагітніти, слід уникати вагітності під час лікування препаратом Паксловід.

Під час застосування ритонавіру може знижуватись ефективність комбінованих гормональних контрацептивів. Пацієнткам, які застосовують комбіновані гормональні контрацептиви, слід рекомендувати обрати ефективний альтернативний метод контрацепції або додатковий бар'єрний метод контрацепції під час лікування та до завершення одного повного менструального циклу після припинення прийому препарату Паксловід (див. розділ 4.5).

Вагітність

Дані щодо застосування препарату Паксловід у вагітних жінок відсутні. Паксловід не рекомендовано застосовувати вагітним жінкам і жінкам дітородного віку, які не використовують ефективні контрацептивні засоби.

У дослідженнях токсичності під час ембріо-фетального розвитку щурів або кроликів не виявлено впливу, пов'язаного з PF-07321332, на морфологію плоду або ембріо-фетальну життєздатність у всіх перевірених дозах (див. розділ 5.3).

Велика кількість вагітних жінок отримали лікування ритонавіром під час вагітності. Ці дані здебільшого стосуються впливу, коли ритонавір застосовувався в комбінованій терапії, і не в терапевтичних дозах ритонавіру, а в менших дозах як фармакокінетичний підсилювач інших інгібіторів протеази, подібно до дози ритонавіру, що використовується для PF-07321332/ритонавіру. Ці дані свідчать про відсутність збільшення частоти вроджених вад, порівняно з показниками, які спостерігаються в популяційних системах нагляду за вродженими вадами. Дані щодо застосування ритонавіру на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3).

Застосування в період годування грудьми

Немає даних щодо застосування препарату Паксловід у людини в період годування грудьми.

Невідомо, чи виділяється PF-07321332 з молоком людини або тварин, а також невідомий його вплив на новонароджених/немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні чи вплив на секрецію молока. Опубліковані обмежені дані, що ритонавір присутній у грудному молоці. Інформації про вплив ритонавіру на новонароджених/немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, або про вплив препарату на вироблення молока немає. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений. Годування груддю слід припинити під час лікування препаратом Паксловід і протягом 7 днів після останньої дози препарату.

Вплив на репродуктивну функцію

Немає даних щодо впливу препарату Паксловід на фертильність у людини. Немає даних щодо впливу PF-07321332 на фертильність у людини. PF-07321332 не впливав на фертильність у щурів (див. розділ 5.3).

Немає даних щодо впливу ритонавіру на фертильність у людини. Ритонавір не впливав на фертильність у щурів.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Досліджень щодо здатності препарату Паксловід впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом та роботі з іншими механізмами не проводили.

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпечності

Безпека препарату Паксловід ґрунтується на даних дослідження C4671005 (EPIC-HR) — рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження фази 2/3 у негоспіталізованих дорослих учасників з лабораторно підтвердженим діагнозом інфекції SARS-CoV-2 (див. розділ 5.1). Загалом 1349 дорослих учасників із симптомами віком від 18 років, які мають високий ризик розвитку захворювання COVID-19 до тяжкого ступеня, отримали принаймні одну дозу препарату Паксловід (PF-07321332/ритонавір 300 мг/100 мг) (n = 672) або плацебо (n = 677). Досліджувані препарати необхідно було приймати двічі на день до 5 днів.

Побічними реакціями в групі препарату Паксловід ($\geq 1\%$), що виникали з більшою частотою, ніж у групі плацебо, були діарея (3,9 % та 1,9 % відповідно), блювання (1,3 % і 0,3 %) та дисгевзія (4,8 % та 0,1 %).

Зведена таблиця побічних реакцій

У табл. 3 наведено побічні реакції за системно-органими класами й частотою. Частота виникнення 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 (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

Таблиця 3. Побічні реакції препарату Паксловід

Системно-органий клас	Категорія частоти	Побічні реакції
Розлади з боку нервової системи	Часто	Дисгевзія
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, блювання

Діти

Безпечність й ефективність препарату Паксловід у дітей не встановлені.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику застосування лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції прямо через сайт Coronavirus Yellow Card Reporting за адресою: <https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk/> або через застосунок MHRA Yellow Card, який можна знайти в сервісах Google Play або Apple App Store.

4.9 Передозування

Лікування передозування препаратом Паксловід має включати загальні підтримувальні заходи, у тому числі моніторинг життєво важливих показників і спостереження за клінічним станом пацієнта. Спеціального антидоту в разі передозування препаратом Паксловід не існує.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби для системного застосування, протівірусні засоби прямої дії, код АТХ: ще не призначено.

Механізм дії

PF-07321332 — це пептидоміметичний інгібітор 3С-подібної (3CL) протеази коронавірусу, включаючи протеазу SARS-CoV-2 3CL. Пригнічення протеази 3CL робить білок нездатним для процесингу попередників поліпротеїну, що призводить до запобігання реплікації вірусу. Результати біохімічного ферментативного аналізу продемонстрували, що PF-07321332 є потужним інгібітором протеази SARS-CoV-2 3CL ($K_i = 0,00311$ мкМ або $IC_{50} = 0,0192$ мкМ).

Ритонавір не активний проти протеази SARS-CoV-2 3CL. Ритонавір пригнічує CYP3A-опосередкований метаболізм PF-07321332, і тим самим забезпечує підвищення концентрації PF-07321332 у плазмі крові.

Протівірусна дія

Протівірусна дія in vitro

PF-07321332 виявляв протівірусну активність проти інфекції SARS-CoV-2 в культурі клітин dNHBE, первинна лінія клітин епітелію альвеол легень людини (значення EC_{90} — 181 нМ), після Дня 3 після інфікування.

Протівірусна дія in vivo

PF-07321332 демонстрував протівірусну активність на моделях мишей з адаптованою інфекцією SAR-CoV-2 у лініях мишей BALB/c та 129. Пероральне введення PF-07321332 у дозі 300 мг/кг або 1000 мг/кг двічі на день, що починалося через 4 години після інокуляції SARS-CoV-2 MA10 або 1000 мг/кг двічі на день, що починалося через 12 годин після інокуляції, призвело до зниження титрів вірусу у легенях та покращення показників захворювання (втрата ваги та патологія легень) порівняно з тваринами, які отримували плацебо.

Резистентність до протівірусних препаратів

Оскільки з низькою дозою ритонавіру одночасно вводиться PF-07321332, існує ризик, що у ВІЛ-1 розвинеться резистентність до інгібіторів протеази ВІЛ в осіб з неконтрольованою, недіагностованою ВІЛ-1 інфекцією.

Фармакодинамічна дія

Кардіоелектрофізіологія

У подвійному сліпому рандомізованому плацебоконтрольованому перехресному дослідженні у 10 здорових дорослих не спостерігалось клінічно значущого впливу PF-07321332 на інтервал QTcF. Модель передбачила верхню межу 90%-го довірчого інтервалу (ДІ) для вихідної та скоригованої щодо ритонавіру оцінки QTcF — 1,96 мс за концентрації приблизно в 4 рази вище, ніж середня пікова концентрація в рівноважному стані після терапевтичної дози PF-07321332/ритонавіру 300 мг/100 мг.

Клінічна ефективність і безпека

Ефективність препарату Паксловід ґрунтується на проміжному аналізі EPIC-HR — рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази 2/3 у негоспіталізованих дорослих учасників із симптомами та лабораторно підтвердженим діагнозом інфекції SARS-CoV2. У дослідження включали учасників, у яких симптоми COVID-19 з'явилися за ≤ 5 днів. Учасників рандомізували (1 : 1) у групи прийому препарату Паксловід (PF-07321332

300 мг/ритонавір 100 мг) або плацебо перорально кожні 12 годин протягом 5 днів. Дослідження не включало осіб, які раніше перенесли інфекцію COVID-19 або були вакциновані. Первинною кінцевою точкою ефективності є частка учасників із госпіталізацією, пов'язаною з COVID-19, або летальним наслідком з будь-якої причини до дня 28 у модифікованій аналізованій популяції пацієнтів, яким було призначене лікування (mITT) (всі учасники, які отримували лікування з появою симптомів за ≤ 3 днів та які здійснили принаймні один візит після вимірювання вихідного рівня). Вторинні кінцеві точки ефективності включали оцінку госпіталізації, пов'язаної з COVID-19, або летальних наслідків з будь-якої причини до дня 28 в аналізованій популяції mITT1 (усі учасники, які отримували лікування з появою симптомів за ≤ 5 днів, які здійснили принаймні один візит після вимірювання вихідного рівня).

Загалом для отримання препарату Паксловід або плацебо було рандомізовано 1361 учасника. На вихідному рівні середній вік становив 45 років; чоловіки становили 52 %; представники європеїдної раси — 63 %, негроїдної — 5 %, латиноамериканці — 48 %, а азіати — 20 %; симптоми з'явилися за ≤ 3 дні до початку досліджуваного лікування у 63 % учасників; на вихідному рівні серологічно негативні результати мали 44 % учасників. Найчастіше повідомляли про такі фактори ризику: ІМТ ≥ 25 кг/м² (1080 [79,4 %] учасників), вживання тютюну (501 [36,8 %] учасників), гіпертензія (441 [32,4 %] учасників), вік ≥ 60 років (255 [18,7 %] учасників), а також цукровий діабет (175 [12,9 %] учасників). Іншими факторами ризику було серцево-судинне порушення (50 [3,7 %] учасників), хронічне захворювання нирок (8 [0,6 %] учасників), хронічне захворювання легень (67 [4,9 %] учасників), імуносупресія (12 [0,9 %] учасників), рак (4 [0,3 %] учасників), порушення нервово-психічного розвитку (2 [0,1 %] учасників), ВІЛ-інфекція (1 [$< 0,1$ %] учасник) і залежність від медичного приладу (5 [0,4 %] учасників). Середнє (СВ) вірусне навантаження на вихідному рівні становило 4,71 log₁₀ копій/мл (2,78); вірусне навантаження на вихідному рівні $> 10^7$ (од.) мали 27 % учасників; отримували або очікували, що отримають лікування моноклональними антитілами проти COVID-19 під час рандомізації та були виключені з популяцій mITT та mITT1 — 8,2 % учасників.

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

Під час проміжного аналізу 389 учасників групи препарату Паксловід і 385 учасників групи плацебо були включені до аналізованої популяції mITT. Препарат Паксловід значуще зменшив ($p < 0,0001$) частку учасників із госпіталізацією, пов'язаною з COVID-19, або летальним наслідком до 28 дня на 89,1 %, порівняно з плацебо, у дорослих учасників із появою симптомів за ≤ 3 дні, які мали підвищений ризик прогресування захворювання до тяжкого ступеня. У групі препарату Паксловід не було зареєстровано жодного летального наслідку, порівняно із 7 летальними наслідками в групі плацебо. Частка учасників, які припинили лікування через побічну реакцію, становила: у групі препарату Паксловід — 2,4 %, у групі плацебо — 4,3 %.

Подібні тенденції спостерігалися під час первинного аналізу ефективності й серед підгруп учасників. У таблиці 4 представлено результати в первинній кінцевій точці в популяції mITT і в підгрупах за вірусним навантаженням, серологічним статусом або віком на вихідному рівні.

Таблиця 4. Прогресування COVID-19 (госпіталізація або летальний наслідок) до дня 28 у дорослих із симптомами з підвищеним ризиком прогресування захворювання до тяжкого ступеня; популяція mITT

	Паксловід 300 мг/100 мг	Плацебо
Кількість пацієнтів, %	N = 389	N = 385
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	3 (0,8 %)	27 (7,0 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0,78 (0,25; 2,39)	7,09 (4,92; 10,17)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-6,32 (-9,04; -3,59) p < 0,0001	
Вірусне навантаження < 10 ⁷ копій/мл	n = 242	n = 244
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	2 (0,8 %)	12 (4,9 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0,83 (0,21; 3,26)	4,96 (2,85; 8,57)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-4,14 (-7,10; -1,17) p = 0,0063	
Вірусне навантаження ≥ 10 ⁷ копій/мл	n = 122	n = 117
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	1 (0,8 %)	13 (11,1 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0,84 (0,12; 5,82)	11,28 (6,71; 18,63)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-10,44 (-16,44; -4,43) p = 0,0007	
Вірусне навантаження < 10 ⁴ копій/мл	n = 124	n = 119
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	0	1 (0,8 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0	0,840 (0,12; 5,82)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-0,84 (-2,48; 0,80) p = 0,3153	
Вірусне навантаження ≥ 10 ⁴ копій/мл	n = 240	n = 242
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	3 (1,3 %)	31 (12,8 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	1,26 (0,41; 3,85)	10,07 (6,87; 14,65)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-8,81 (-12,89; -4,74) p < 0,0001	
Негативний результат серологічного аналізу	n = 168	n = 175
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	3 (1,8 %)	24 (13,7 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	1,80 (0,58; 5,47)	13,97 (9,59; 20,12)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-12,17 (-17,74; -6,61) p < 0,0001	
Позитивний результат серологічного аналізу	n = 217	n = 204
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	0	3 (1,5 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0	1,48 (0,48; 4,51)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,0810	

Вік < 65 років	n = 345	n = 334
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	2 (0,6)	18 (5,4)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	0,59 (0,15; 2,32)	5,47 (3,48; 8,54)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-4,88 (-7,47; -2,30) p = 0,0002	
Вік ≥ 65 років	n = 44	n = 51
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	1 (2,3 %)	9 (17,6 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	2,27 (0,32; 15,06)	17,65 (9,60; 31,17)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-15,37 (-26,73; -4,02) p = 0,0079	

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; mITT — модифікована популяція пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT). Всі учасники, випадковим чином розподілені для отримання досліджуваного препарату, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, здійснили принаймні 1 візит після вимірювання вихідного рівня до дня 28, які на вихідному рівні не отримували й не очікували отримати терапію з використанням моноклональних антитіл проти COVID-19, і отримали лікування протягом ≤ 3 днів після появи симптомів COVID-19.

a. Госпіталізація, пов'язана з COVID-19, або летальний наслідок з будь-якої причини.

Коли лікування препаратом Паксловід розпочинали протягом 5 днів після появи симптомів, це також значуще знижувало частоту госпіталізації або летального наслідку на 85,2 % до дня 28 (табл. 5). У групі препарату Паксловід не було зареєстровано жодного летального наслідку, порівняно із 10 летальними наслідками в групі плацебо. Результати аналізу підгруп для mITT1 узгоджувалися з результатами для ITT.

Таблиця 5. Прогресування COVID-19 (госпіталізація або летальний наслідок) до дня 28 у дорослих із симптомами з підвищеним ризиком прогресування захворювання до тяжкого ступеня; популяція mITT1

	Паксловід 300 мг/100 мг	Плацебо
Кількість пацієнтів	N = 607	N = 612
Пацієнти з госпіталізацією або летальним наслідком ^a , %	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Орієнтовна частка протягом 28 днів [95 % ДІ], %	1,00 (0,45; 2,21)	6,76 (5,03; 9,04)
Зменшення відносно плацебо [95 % ДІ] р-значення	-5,77 (-7,92; -3,61) p < 0,0001	

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; mITT1 — модифікована аналізована популяція, яка включає всіх учасників, випадковим чином розподілених для отримання досліджуваного препарату, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, здійснили принаймні 1 візит після вимірювання вихідного рівня до дня 28, які на вихідному рівні не отримували й не очікували отримати терапію з використанням моноклональних антитіл проти COVID-19, і отримали лікування протягом ≤ 5 днів після появи симптомів COVID-19.

a. Госпіталізація, пов'язана з COVID-19, або летальний наслідок з будь-якої причини.

Була проведена проміжна оцінка впливу препарату Паксловід на вірусне навантаження (копій/мл) проти плацебо. В проміжну оцінку були включені загалом 572 учасники з виявленим вірусним навантаженням на вихідному рівні, щодо яких оцінювали зміну від вихідного рівня до дня 5 (кінець лікування). На день 5 після врахування рівня вірусного навантаження на вихідному рівні, географічного регіону, серологічного статусу та часу появи симптомів, скоригована середня зміна рівня вірусного навантаження (\log_{10} копій/мл) від вихідного рівня показала додаткове зниження на 0,93 \log_{10} (копій/мл) у групі препарату Паксловід відносно плацебо.

Додаткове зниження рівня вірусного навантаження від лікування препаратом Паксловід відносно плацебо було більш очевидним серед учасників, які на вихідному рівні мали серонегативні результати або мали високий рівень вірусного навантаження. Аналогічно, серед учасників із появою симптомів протягом ≤ 3 днів у групі препарату Паксловід на день 5 було виявлено зниження на $1,03 \log_{10}$ (копій/мл) відносно плацебо.

Таблиця 6. Аналіз зміни від вихідного рівня до дня 5 в \log_{10} (вірусне навантаження, копій/мл) у дорослих із симптоматичним COVID-19 із підвищеним ризиком прогресування захворювання до тяжкого ступеня; популяція mITT1

	Паксловід 300 мг/100 мг	Плацебо
Кількість пацієнтів	N = 269	N = 303
Вихідний рівень, середнє (СВ)	5,41 (2,24)	5,11 (2,23)
День 5, середнє (СВ)	2,50 (1,82)	3,22 (2,20)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-2,69 (0,10)	-1,75 (0,09)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-0,93 (0,13)	
Негативний результат серологічного аналізу	n = 128	n = 135
Вихідний рівень, середнє (СВ)	6,47 (1,57)	6,42 (1,66)
День 5, середнє (СВ)	3,51 (1,54)	4,60 (1,91)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-3,26 (0,21)	-2,12 (0,20)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-1,15 (0,20)	
Позитивний результат серологічного аналізу	n = 137	n = 160
Вихідний рівень, середнє (СВ)	4,42 (2,34)	4,01 (2,07)
День 5, середнє (СВ)	1,54 (1,54)	2,15 (1,80)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-2,28 (0,14)	-1,51 (0,13)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-0,77 (0,17)	
Вірусне навантаження $< 10^7$ копій/мл	n = 183	n = 228
Вихідний рівень, середнє (СВ)	4,26 (1,76)	4,20 (1,78)
День 5, середнє (СВ)	1,82 (1,56)	2,51 (1,94)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-2,04 (0,12)	-1,25 (0,11)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-0,79 (0,15)	
Вірусне навантаження $\geq 10^7$ копій/мл	n = 86	n = 75
Вихідний рівень, середнє (СВ)	7,85 (0,52)	7,86 (0,57)
День 5, середнє (СВ)	3,98 (1,43)	5,30 (1,50)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-4,41 (0,27)	-3,01 (0,27)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-1,40 (0,24)	
Час від появи симптомів до рандомізації ≤ 3 днів (mITT)	n = 179	n = 201
Вихідний рівень, середнє (СВ)	5,73 (2,25)	5,46 (2,24)
День 5, середнє (СВ)	2,61 (1,90)	3,45 (2,33)
Скоригована зміна від вихідного рівня, середнє (СП)	-2,99 (0,12)	-1,96 (0,12)
Зменшення відносно плацебо, середнє (СП)	-1,03 (0,16)	

Скорочення: mITT — модифікована популяція пацієнтів, яким було призначене лікування (ITT). Усі учасники, випадковим чином розподілені для отримання досліджуваного препарату, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного препарату, здійснили принаймні 1 візит після вимірювання вихідного рівня до дня 28, які на вихідному рівні не отримували й не очікували отримати терапію з використанням моноклональних антитіл проти COVID-19, і отримали лікування протягом ≤ 3 днів після появи симптомів COVID-19; mITT1 — модифікована аналізована популяція, що включає всіх учасників, випадковим чином розподілених для отримання досліджуваного препарату, які прийняли принаймні 1 дозу досліджуваного

препарату, здійснили принаймні 1 візит після вимірювання вихідного рівня до 28 дня, які на вихідному рівні не отримували й не очікували отримати терапію з використанням моноклональних антитіл проти COVID-19, і отримали лікування протягом ≤ 5 днів після появи симптомів COVID-19; СВ — стандартне відхилення; СП — стандартна похибка.

Цей лікарський засіб дозволений за процедурою «умовного схвалення». Це означає, що про цей лікарський засіб очікується додаткова інформація. Агентство переглядатиме нову інформацію про цей лікарський засіб принаймні щороку і ця інструкція з медичного застосування буде за потреби оновлюватися.

Діти

Агентство відтермінувало зобов'язання надавати результати досліджень препарату Паксловід в одній або декількох підгрупах педіатричної популяції пацієнтів для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) (див. розділ 4.2 щодо інформації із застосування у дітей).

5.2 Фармакокінетика

Фармакокінетику PF-07321332/ритонавіру досліджено в здорових учасників.

Ритонавір вводиться разом із PF-07321332 як фармакокінетичним підсилювачем, що призводить до підвищення системної концентрації PF-07321332. У здорових учасників натще середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) разової дози PF-07321332 150 мг, введеної окремо, становив приблизно 2 години у порівнянні з 7 годинами після введення разової дози комбінації 250 мг/100 мг PF-07321332/ритонавіру, що підтверджує можливість використання схеми прийому двічі на день.

Після введення разової дози PF-07321332/ритонавіру 250 мг/100 мг здоровим учасникам натще середнє геометричне (КВ%) максимальної концентрації (C_{max}) і площі під кривою концентрація-час у плазмі від 0 до часу останнього вимірювання (AUC_{last}) становило відповідно 2,88 мкг/мл (25 %) і 27,6 мкг·год/мл (13 %). За умови повторного введення 75 мг/100 мг, 250 мг/100 мг і 500 мг/100 мг PF-07321332/ритонавіру двічі на добу збільшення системної експозиції в рівноважному стані виявляється менш, ніж дозопропорційним. За багаторазового дозування протягом 10 днів рівноважний стан досягався на 2-й день із приблизно 2-кратним накопиченням. Рівні системної експозиції на 5-й день були подібними до 10-го дня для всіх доз.

Всмоктування

Після перорального введення однократної дози PF-07321332/ритонавіру 300 мг/100 мг середнє геометричне (CV%) C_{max} та площі під кривою концентрація-час у плазмі від 0 до нескінченності (AUC_{inf}) становило для PF-07321332 в рівноважному стані відповідно 2,21 мкг/мл (33) і 23,01 мкг·год/мл (23). Медіана (діапазон) часу до досягнення C_{max} (T_{max}) становила 3,00 год (1,02–6,00). Середнє арифметичне (+СВ) кінцевого періоду напіввиведення становило 6,1 (1,8) години.

Після перорального застосування однократної дози PF-07321332/ритонавіру 300 мг/100 мг середнє геометричне (КВ%) C_{max} й AUC_{inf} становило для ритонавіру, відповідно, 0,36 мкг/мл (46) та 3,60 мкг·год/мл (47). Медіана (діапазон) часу до досягнення C_{max} (T_{max}) становила 3,98 год (1,48–4,20). Середнє арифметичне (+СВ) кінцевого періоду напіввиведення становило 6,1 (2,2) години.

Вплив їжі на абсорбцію в разі перорального застосування

Прийом із дуже жирною їжею супроводжувався середнім підвищенням експозиції PF-07321332 (підвищення середнього C_{max} приблизно на 15 %, і підвищення середнього AUC_{last} на 1,6 %) відносно голодування після прийому PF-07321332 у формі суспензії разом із таблетками ритонавіру.

Розподіл

Ступінь зв'язування PF-07321332 з білками плазми людини становить приблизно 69 %.

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

Біотрансформація

Дослідження *in vitro* для оцінки PF-07321332 без супутнього ритонавіру свідчать про те, що PF-07321332 метаболізується переважно ферментом CYP3A4. У клінічно значущих концентраціях *in vitro* PF-07321332 не пригнічує оборотно ізоферменти CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 або CYP1A2. Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що PF-07321332 може бути індуктором ізоферментів CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 і CYP2C9. Клінічна значущість невідома. За даними *in vitro* PF-07321332 має низьку потенційну здатність до пригнічення VCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 і OCT2. Існує потенційна ймовірність, що в клінічно значущих концентраціях PF-07321332 пригнічує MDR1, MATE1, OCT1 і OATP1B1. Застосування PF-07321332 з ритонавіром пригнічує метаболізм PF-07321332. Єдиним спостереженим об'єктом у плазмі, пов'язаним із препаратом, був незмінений PF-07321332. У калі та сечі спостерігалася незначна кількість окисних метаболітів.

Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини продемонстрували, що цитохром P450 3A (CYP3A) є основною ізоформою, яка бере участь у метаболізмі ритонавіру, хоча CYP2D6 також бере участь в утворенні окисного метаболіту M–2.

Низькі дози ритонавіру продемонстрували виражений вплив на фармакокінетику інших інгібіторів протеази (й інших препаратів, що метаболізуються з участю ізоферменту CYP3A4), і водночас інші інгібітори протеази можуть впливати на фармакокінетику ритонавіру.

Ритонавір має високий ступінь подібності з деякими ізоформами цитохрому P450 (CYP) і може пригнічувати окислення за наступним ранжованим порядком: CYP3A4 > CYP2D6. Ритонавір також характеризується високим ступенем подібності з Р-глікопротеїном і може пригнічувати цей транспортер. Ритонавір може стимулювати глюкуронізацію й окислення ізоферментами CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2C19, а, отже, сприяти біотрансформації деяких лікарських засобів, що метаболізуються через ці шляхи, а це може спричинити зниження системної експозиції таких лікарських засобів та може або скоротити їх терапевтичну дію.

Виведення

Основним шляхом виведення PF-07321332 в разі одночасного застосування з ритонавіром було виведення препарату в незміненому вигляді нирками. У сечі та калі було виявлено, відповідно, приблизно 49,6 % та 35,3 % введеної дози PF-07321332 300 мг. В екскрементах PF-07321332 був переважною речовиною, пов'язаною з препаратом, а крім того була невелика кількість метаболітів, що з'явилися у результаті реакцій гідролізу. Єдиним об'єктом у плазмі, пов'язаним із препаратом, що піддавався кількісному оцінюванню, був незмінений PF-07321332.

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

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетика PF-07321332/ритонавіру залежно від віку та статі не оцінювалася.

Расові чи етнічні групи

Системна експозиція в японських учасників була чисельно нижчою, але клінічно не відрізнялася від такої в учасників із країн Заходу.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Порівняно із здоровими учасниками контрольної групи, які не мали порушень функції нирок, C_{\max} та AUC для PF-07321332 в пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня були на 30 % та 24 % вище, у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього ступеня — на 38 % та 87 % вище, а у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня — на 48 % та 204 % вище, відповідно.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Порівняно із здоровими учасниками контрольної групи, які не мали порушень функції печінки, фармакокінетика PF-07321332 в пацієнтів із помірними порушенням функції печінки істотно не відрізнялася.

Дослідження взаємодії лікарських засобів із PF-07321332/ритонавіром

Коли PF-07321332 тестували окремо в мікросомах печінки людини, основним фактором окисного метаболізму PF-07321332 був ізофермент CYP3A4. Ритонавір є інгібітором ізоферменту CYP3A та підвищує плазмову концентрацію PF-07321332 й інших препаратів, які метаболізуються переважно за рахунок ізоферменту CYP3A. Незважаючи на одночасне застосування з ритонавіром як підсилювачем фармакокінетики, сильні інгібітори й індуктори можуть потенційно змінювати фармакокінетику PF-07321332.

Вплив одночасного застосування препарату Паксловід з ітраконазолом (інгібітор ізоферменту CYP3A) і карбамазепіном (індуктор ізоферменту CYP3A) на AUC та C_{\max} PF-07321332 зведено в табл. 7 (вплив інших лікарських засобів на PF-07321332).

Таблиця 7. Взаємодія з іншими лікарськими засобами — фармакокінетичні параметри для PF-07321332 у присутності супутніх лікарських засобів

Супутній лікарський засіб	Доза (схема)	N	Співвідношення (у комбінації з супутнім лікарським засобом/окремо) фармакокінетичних параметрів PF-07321332 (90% ДІ); без впливу = 100		
			C_{\max}	AUC ^a	
карбамазепін ^б	300 мг два рази на добу (16 доз)	300 мг/100 мг два рази на добу (5 доз)	9	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77; 58,65)
ітраконазол	200 мг один раз на добу (8 доз)	300 мг/100 мг два рази на добу (5 доз)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25; 149,11)

Скорочення: AUC — площа під кривою концентрація-час у плазмі; ДІ — довірчий інтервал; C_{\max} — максимальна концентрація в плазмі.

а. Для карбамазепіну AUC — AUC_{inf}, для ітраконазолу AUC — AUC₀₋₂₄.

б. Карбамазепін титровано до 300 мг двічі на добу з 8 по 15 день (наприклад 100 мг двічі на добу з 1 по 3 день і 200 мг двічі на добу з 4 по 7 день).

5.3 Дані доклінічних досліджень із безпеки

Токсикологія

У дослідженнях токсичності в разі введення повторних доз PF-07321332 тривалістю до 1 місяця на щурах і мавпах побічних реакцій не виявлено.

У дослідження токсичності в разі введенні повторних доз ритонавіру на тваринах виявлено основні органи-мішені: печінка, сітківка, щитоподібна залоза й нирки. Зміни в печінці включали гепатоцелюлярні, жовчні й фагоцитарні елементи та супроводжувалися підвищенням рівня печінкових ферментів. Гіперплазія пігментного епітелію сітківки та дегенерація сітківки спостерігалися у всіх дослідженнях на гризунах, проведених з ритонавіром, але не спостерігалися у собак. Ультраструктурні дані свідчать про те, що такі зміни сітківки можуть бути зумовлені фосфоліпідозом. Однак у клінічних дослідженнях не виявлено жодних доказів спричинених препаратом офтальмологічних змін у людини. Усі зміни щитоподібної залози були оборотними після припинення прийому ритонавіру. Клінічне дослідження в людини не виявило клінічно значущих змін у показниках функції щитоподібної залози.

У щурів відзначали зміни у нирках, включаючи тубулярну дегенерацію, хронічне запалення та протеїнурію, які вважаються пов'язаними з видоспецифічним спонтанним захворюванням. Крім того, у клінічних дослідженнях не виявлено клінічно значущих порушень функції нирок.

Канцерогенність

Для препарату Паксловід не оцінювали потенційну канцерогенність.

Для PF-07321332 не оцінювали потенційну канцерогенність.

Довгострокові дослідження канцерогенності ритонавіру на мишах і щурах виявили онкогенний вплив, специфічний для цих видів, але вважається, що це не має стосунку до людини.

Мутагенність

Для препарату Паксловід не оцінювали потенційну мутагенність.

PF-07321332 не проявляв генотоксичності в межах проведених аналізів, що включали аналізи на бактеріальну мутагенність, хромосомну аберацію з використанням лімфобластодних клітин людини ТК6 і мікроядерні тести *in vivo* на щурах.

Показано, що ритонавір дає негативні результати щодо мутагенної чи кластогенної активності в межах проведених аналізів *in vitro* та *in vivo*, що включали тест на бактеріальну зворотну мутацію Еймса з використанням *S. typhimurium* й *E. coli*, тест на клітинах лімфоми мишей, мікроядерний тест на мишах й аналізи хромосомних аберацій в лімфоцитах людини.

Репродуктивна токсичність

PF-07321332

У дослідженні фертильності та раннього ембріонального розвитку PF-07321332 вводили самцям і самицям щурів за допомогою перорального зонда в дозах 60, 200 або 1000 мг/кг/добу один раз на добу, починаючи за 14 днів до спарювання, протягом фази спарювання й продовжували вводити до 6 дня вагітності самицям і загалом до 32 доз самцям. Не виявлено впливу на фертильність, репродуктивну здатність чи ранній ембріональний розвиток у дозах до 1000 мг/кг/добу, що становить 12/4,3-кратне перевищення дози, зважаючи на орієнтовні показники C_{max}/AUC_{24} у людини для дози 300 мг/100 мг PF-07321332/ритонавіру двічі на добу.

Потенційну ембріонально-фетальну токсичність PF-07321332 оцінювали у визначальних дослідженнях на щурах і кроликах у дозах до 1000 мг/кг/добу. Не виявлено впливу, пов'язаного з PF-07321332, ні в одному з параметрів у дослідженні ембріо-фетального розвитку щурів аж до найвищої дози 1000 мг/кг/добу (розмір експозиції — 16/7,8-кратний, зважаючи на загальні показники C_{max}/AUC_{24} понад орієнтовну експозицію в людини для дози 300 мг/100 мг PF-

07321332/ритонавіру двічі на добу). У дослідженні ембріо-фетального розвитку кроликів не виявлено пов'язаного з PF-07321332 впливу на морфологію плоду або ембріо-фетальну життєздатність аж до найвищої дози 1000 мг/кг/добу (розмір експозиції — 24/10-кратний, зважаючи на загальні показники C_{max}/AUC_{24}). Однак у дозі 1000 мг/кг/добу спостерігали небажані зниження маси тіла плоду, пов'язані з PF-07321332 (0,91-по відношенню до контролю) разом із нешкідливим незначним впливом на зміну маси тіла матері та споживання їжі у цій дозі. Затримка росту, ймовірно, є оборотною після припинення експозиції у людини, і вона не була присутня для проміжної дози (C_{max} і AUC_{24} у 10 і 2,8 разів більше передбачуваної клінічної експозиції). За найвищої випробуваної дози 1000 мг/кг/добу не виявлено серйозних проявів токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток, пов'язаного з PF-07321332 (вади розвитку й ембріо-фетальна летальність).

Ритонавір

Ритонавір не впливав на фертильність у щурів.

Ритонавір вводили перорально вагітним самкам щурів (0, 15, 35 та 75 мг/кг/добу) і кролів (0, 25, 50 та 110 мг/кг/добу) під час органогенезу (у дні вагітності 6–17 та 6–19, відповідно). У самок щурів і кролів не спостерігалось жодних ознак тератогенності через прийом ритонавіру. За наявності токсичності для материнського організму в щурів спостерігалася підвищена частота ранніх резорбцій, затримок окостеніння та відхилень у розвитку, а також зниження маси тіла плоду. У щурів також відзначали незначне підвищення захворюваності на крипторхізм (у дозі, токсичній для матері). За наявності токсичності для материнського організму у кролів спостерігалися резорбції, зменшення розміру посліду та зменшення маси плоду. У дослідженні пре- і постнатального розвитку на щурах введення ритонавіру в дозах 0, 15, 35 та 60 мг/кг/добу від 6 дня вагітності до 20 дня після пологів не призводило до токсичності для розвитку.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

PF-07321332

Ядро таблетки:

мікрокристалічна целюлоза;
лактози моногідрат;
натрію кроскармелоза;
діоксид кремнію колоїдний;
натрію стеарилфумарат.

Плівкова оболонка:

гіпромелоза (E464);
титану діоксид (E171);
макрогол (E1521);
оксид заліза червоний (E172).

Ритонавір

Ядро таблетки:

коповідон;
сорбітан лаурат;
діоксид кремнію колоїдний безводний (E551);
кальцію гідрофосфат безводний;
натрію стеарилфумарат.

Плівкова оболонка:

гіпромелоза (E464);
титану діоксид (E171);
макрогол (E1521);
гідроксипропілцелюлоза (E463);
тальк (E553b);
діоксид кремнію колоїдний безводний (E551);
полісорбат 80 (E433).

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

1 рік.

6.4 Умови зберігання

Зберігати за температури до 25 °С.
Заборонено зберігати в холодильнику та заморожувати.

6.5 Упаковка

Препарат Паксловід упаковується в картонні коробки, що містять по 30 таблеток у 5 блістерах з фольги ОРА/Al/PVC з добовою дозою кожний.
Кожний блістер з добовою дозою містить по 4 таблетки PF-07321332 та по 2 таблетки ритонавіру.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації

Жодних особливих вимог.
Будь-який невикористаний лікарський засіб і відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
Sandwich, Kent
CT13 9NJ
Великобританія

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(-ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ (ПОСВІДЧЕНЬ)

PLGB 00057/1710

**9. ДАТА ОТРИМАННЯ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО
ПОСВІДЧЕННЯ/ПОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ЧИННОСТІ РЕЄСТРАЦІЙНОГО
ПОСВІДЧЕННЯ**

Дата отримання першого реєстраційного посвідчення: 31 грудня 2021 р.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

01.2022 р.

Вих. №: РХ 2_0