

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ 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

Paxlovid 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 „H“ на едната страна и „R9“ на другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Paxlovid е показан за лечение на коронавирусна болест 2019 (COVID-19) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg, 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

Възрастни

Препоръчителната доза при възрастни 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.

Педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg, е показана в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителна доза при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg

Популация пациенти	Препоръчителна доза
Педиатрични пациенти на възраст ≥ 6 години, с тегло ≥ 40 kg	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
Педиатрични пациенти на възраст ≥ 6 години, с тегло ≥ 20 до < 40 kg	150 mg нирматрелвир (една таблетка 150 mg) със 100 mg ритонавир (една таблетка 100 mg), приемани заедно перорално на всеки 12 часа за 5 дни

Специално внимание при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg до по-малко от 40 kg

Предлага се опаковка специално за педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg до по-малко от 40 kg. Тази опаковка съдържа 5 блистер-карти с две отделни части, като всяка съдържа една таблетка нирматрелвир и една таблетка ритонавир за приложение на всеки 12 часа.

RaXlovid 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 този лекарствен продукт.

Ако пациентът пропусне доза 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 [изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) ≥ 60 до < 90 ml/min]. При възрастни пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min) или с тежка степен на бъбречно увреждане [eGFR < 30 ml/min, включително пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (End Stage Renal Disease, ESRD) на хемодиализа] дозата трябва да се намали, както е показано в Таблица 2, за да се избегне прекомерна експозиция. Лечението трябва да се прилага приблизително по същото време всеки ден за 5 дни. При пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане, в дните на хемодиализа дозата трябва да се прилага след хемодиализата (вж. точка 5.2).

Таблица 2: Препоръчителна доза и схема при възрастни пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречна функция	Дни на лечението	Доза и честота на дозата
Умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 60 ml/min)	Дни 1 – 5	150 mg нирматрелвир (една таблетка 150 mg) със 100 mg ритонавир (една таблетка 100 mg) на всеки 12 часа

Тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min), включително пациентите, нуждаещи се от хемодиализа	Ден 1	300 mg нирматрелвир (две таблетки 150 mg) със 100 mg ритонавир (една таблетка 100 mg) еднократно
	Дни 2 – 5	150 mg нирматрелвир (една таблетка 150 mg) със 100 mg ритонавир (една таблетка 100 mg) веднъж дневно

Съкращение: eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация.

Особено внимание при пациенти с УМЕРЕНА степен на бъбречно увреждане

Предлага се опаковка специално за пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Тази опаковка съдържа 5 блистер-карти с две отделни части, като всяка от тях съдържа една таблетка нирматрелвир и една таблетка ритонавир за приложение на всеки 12 часа.

Особено внимание при пациенти с ТЕЖКА степен на бъбречно увреждане

Предлага се опаковка специално за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Тази опаковка съдържа 1 блистер-карта с една отделна част, съдържаща две таблетки нирматрелвир и една таблетка ритонавир за приложение в Ден 1, и четири допълнителни отделни части, всяка съдържаща една таблетка нирматрелвир и една таблетка ритонавир за приложение веднъж дневно на Дни 2 до 5.

Въпреки че безопасността и фармакокинетиката на нирматрелвир/ритонавир не са проучени при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, намаляването на дозата при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 40 kg, с бъбречно увреждане трябва да е аналогично на препоръчителното за възрастни със същата степен на бъбречно увреждане (вж. таблица 2) (вж. точка 5.2).

Дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, с тегло по-малко от 40 kg, не е установена.

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата 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).

Популация тежко имунокомпрометирани пациенти

Данните при тежко имунокомпрометирани лица са ограничени. Продължителност на лечението от 10 дни може да помогне за намаляване на риска от вирусологичен рибанд при пациенти с тежка имunosупресия (напр. активни хематологични злокачествени заболявания, трансплантация на хемопоетични стволови клетки, CAR T-клетъчна терапия или терапии за изчерпване на В-клетките) (вж. точка 5.1).

Съпътстваща терапия със схема, съдържаща ритонавир или кобицистат

Не е необходима корекция на дозата. 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 педиатрични пациенти на възраст под 6 години, с тегло под 20 kg, не е установена.

Дозирането при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg, е базирано на резултатите от педиатрично проучване (вж. точки 5.1 и 5.2).

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 желания терапевтичен ефект.

Този лекарствен продукт 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

Свръхчувствителност 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 Paxlovid.

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: дронедазон, пропafenон, хинидин
- Противоракови средства: нератиниб, венетоклакс
- 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:
 - o HMG Co-A редуктазни инхибитори: ловастатин, симвастатин
 - o Инхибитор на микрозомален триглицерид трансферен протеин (МТТР): ломитапид
- Лекарствени продукти за лечение на мигрена: елетриптан
- Антагонисти на минералкортикоидния рецептор: финеренон
- Антипсихотици: кариразин
- 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, ензалутамид

- Антikonвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон
- Потенциатори на регулатора на трансмембранната проводимост при муковисцидоза: лумакафтор/ивакафтор
- Билкови продукти: жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Приемът на Paxlovid 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 CYP3A4 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 CYP3A инхибитор, при пациентите, получаващи лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A, или започването на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A, при пациентите, които вече получават Paxlovid, може да повиши плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP3A (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 концентрациите на имunosупресора в кръвта 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 CYP3A, може съответно да повиши или понижи концентрациите на Paxlovid.

Тези взаимодействия могат да доведат до:

- Клинично значими нежелани реакции с 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 3 за лекарствени продукти, които са противопоказани за съпътстваща употреба с нирмателвир/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 този лекарствен продукт и започнете подходящо лечение и/или поддържащи грижи.

Тежка степен на чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични и клинични данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Поради това, този лекарствен продукт 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 този лекарствен продукт 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

Лактоза

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

Натрий

Всяка от таблетките нирматрелвир и ритонавир съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, 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 3). Съпътстващата употреба с други субстрати на CYP3A4, което може да доведе до потенциално значими взаимодействия (вж. Таблица 3), 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 Р-гликопротеин

Paxlovid също има висок афинитет към Р-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 3 са ориентировъчни и не представляват пълен списък на всички възможни лекарствени продукти, които са противопоказани или могат да взаимодействат с нирматрелвир/ритонавир.

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	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, приложен във висока доза в съответствие с неговата предходна употреба 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 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↓Метадон (36%, 38%)	Възможно е да е необходима повишена доза метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, поради индукция на глюкуронирането. Наблюдавайте внимателно пациентите на поддържащо лечение с метадон за признаци за реакции на отнемане. 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 енхансер, 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 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Дигоксин	Това взаимодействие може да се дължи на това, че ритонавир модифицира медирания от P-gr ефлукс на дигоксин, когато ритонавир е дозиран като фармакокинетичен енансер. 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-gr. Степента на повишаване на AUC и C _{max} зависи от времето на приложение на ритонавир. Трябва да се обръща особено внимание при приложението на афатиниб с

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Апалутамид ↑Церитиниб ↑Дазатиниб, ↑Нилотиниб, ↑Винбластин, ↑Винкрестин ↑Енкорафениб ↑Ивосидениб	Paxlovid (вж. КХП на афатиниб). Проследявайте за НЛР, свързани с афатиниб. Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на нирматрелвир/ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, серумните концентрации на апалутамид може да са повишени, когато се прилага едновременно с ритонавир, което води до потенциал за сериозни нежелани събития, включително припадъци. Съпътстващата употреба на Paxlovid с апалутамид е противопоказана (вж. точка 4.3). Серумните концентрации на церитиниб може да са повишени поради инхибиране на CYP3A и P-gp от ритонавир. Трябва да се обръща особено внимание при приложение на церитиниб с Paxlovid. Вижте КХП на церитиниб относно препоръките за корекция на дозата. Проследявайте за НЛР, свързани с церитиниб. Серумните концентрации може да са повишени, когато се прилага едновременно с ритонавир, което потенциално води до повишена честота на нежеланите събития. 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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	Ензалутамид	проследяват по отношение на безопасността . Ензалутамид е мощен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на Paxlovid, потенциална загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност. Съпътстващата употреба на ензалутамид с Paxlovid е противопоказана (вж. точка 4.3).
	↑Фостаматиниб	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.
	↑Ибрутиниб	Серумната концентрация на ибрутиниб може да е повишена поради инхибиране на CYP3A 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.
	↑Нератиниб	Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Съпътстващата употреба на нератиниб с Paxlovid е противопоказана поради потенциално сериозни и/или животозастрашаващи реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).
	↑Венетоклакс	Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
		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 венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до 100 mg или по-малко (или най-малко със 75%, ако вече е променена по други причини), когато се използва със силни инхибитори на CYP3A.
Антикоагуланти	↑Апиксабан ↑Дабигатран (94%, 133%)* ↑Ривароксабан (153%, 53%) Варфарин,	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. За дози на апиксабан 5 mg или 10 mg два пъти дневно намалете дозата апиксабан с 50%. При пациенти, които вече приемат апиксабан 2,5 mg два пъти дневно, избягвайте съпътстващо приложение с Paxlovid. 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. 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. 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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑↓S-варфарин (9%, 9%), ↓↔R-варфарин (33%)	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.
Антиконвулсанти	Карбамазепин*, Фенобарбитал, Фенитоин, Примидон ↑Клоназепам ↓Дивалпроекс, Ламотрижин	Карбамазепин понижава AUC и C _{max} 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 ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. Съпътстващото приложение на карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и примидон с Paxlovid е противопоказано (вж. точка 4.3). Може да е необходимо понижение на дозата на клоназепам, когато се прилага едновременно с Paxlovid и се препоръчва клинично проследяване. Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер, индуцира окислението чрез CYP2C9 и глюкуронирането и в резултат на това се очаква да понижи плазмените концентрации на антиконвулсанти. Препоръчва се внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти, когато тези лекарства се прилагат едновременно с ритонавир.
Антикортикостероиди	↑ Кетоконазол (3,4 пъти, 55%)	Ритонавир инхибира CYP3A-медиацията 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,	Ритонавир, приложен във висока доза в съответствие с неговата предходна употреба като антиретровирусно средство, има вероятност да инхибира

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	Пароксетин, Сертралин	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 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	↑ Глекапревир/пибрентасвир ↑Софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир	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 увеличения риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир. 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.
Антихистамини	↑Фексофенадин ↑Лоратадин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, може да модифицира медирания от P-gp ефлукс на фексофенадин, което ще доведе до повишена концентрация на фексофенадин. Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, инхибира CYP3A и поради това се очаква да повиши плазмената концентрация на

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Терфенадин	лоратадин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир. 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).
Средства срещу HIV	↑Биктегравир/ ↔Емтрицитабин/ ↑Тенофовир ↑Ефавиренц (21%) ↑Маравирок (161%, 28%) ↓Ралтегравир (16%, 1%) ↓Зидовудин (25%, неуст.)	Ритонавир може да повиши значително плазмените концентрации на биктегравир чрез инхибиране на CYP3A. Очаква се ритонавир да повиши абсорбцията на тенофовир алафенамид чрез инхибиране на P-gp, с което повишава системната концентрация на тенофовир. 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. Вижте КХП на ефавиренц за повече информация. Ритонавир повишава серумните нива на маравирок в резултат на инхибиране на CYP3A. Маравирок може да се прилага с ритонавир за повишаване на експозицията на маравирок. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта, съдържащ маравирок. Съпътстващата употреба на ритонавир и ралтегравир води до незначително понижение на нивата на ралтегравир. Ритонавир може да индуцира глюкуронирането на зидовудин, което води до леко понижени нива на зидовудин. Корекции на дозата няма да са необходими.
Антиинфекционни средства	↓Атовахон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, индуцира глюкуронирането, като в резултат на

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑ Бедахилин	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. 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 извърши с повишено внимание. Препоръчва се по-често проследяване чрез електрокардиограма и наблюдение на трансаминазите (вж. КХП за бедахилин).
	↑ Кларитромицин (77%, 31%), ↓ 14-ОН метаболит на кларитромицин (100%, 99%)	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).
	Деламанид	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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Еритромицин, ↑Итраконазол* ↑Фузидова киселина (прилагана системно) ↑Рифабутин (4 пъти, 2,5 пъти), ↑25-<i>O</i>-дезацетил рифабутин метаболита (38 пъти, 16 пъти) Рифампицин, Рифапентин Сулфаметоксазол/триметроприм	проследяване чрез ЕКГ през целия период на лечение с Paxlovid (вж. точка 4.4 и направете справка с кратката характеристика на продукта, съдържащ деламанид). Итраконазол повишава AUC и C_{max} на нирматрелвир със съответно 39% и 19%. Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква да повиши плазмените концентрации на итраконазол и еритромицин. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти, когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир. 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. Очаква се повишена експозиция на рифабутин поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Препоръчва се консултация с мултидисциплинарен екип за безопасно насочване на едновременното приложение и на необходимостта от намаляване на дозата рифабутин. 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). Няма да е необходима промяна на дозата сулфаметоксазол/триметроприм

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↓Вориконазол (39%, 24%)	по време на съпътстваща терапия с ритонавир. 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.
Антипаразитни средства	↓Албендазол	Възможно е да възникне значително понижение на плазмените концентрации на албендазол и на неговите активни метаболити поради индукция от ритонавир, с риск от понижаване на ефикасността на албендазол. Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния отговор и възможно коригиране на дозата по време на лечението с Paxlovid и след прекратяването му.
Антипсихотици	↑Клозапин ↑Халоперидол, ↑Рисперидон, ↑Тиоридазин ↑Луразидон ↑Пимозид	Поради риска от 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 консултация за безопасен избор на тази опция. 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. Поради инхибирането на CYP3A от ритонавир се очаква концентрацията на луразидон да се повиши. Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на ритонавир най-вероятно ще доведе до повишени плазмени концентрации на пимозид и

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Кветиапин	следователно е противопоказано (вж. точка 4.3). 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).
Средства за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия	↑Силодозин	Съпътстващото приложение е противопоказано поради потенциал за поява на постурална хипотония (вж. точка 4.3).
β2-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.
Калциеви антагонисти	↑Амлодипин, ↑Дилтиазем, ↑Фелодипин, ↑Никардипин, ↑Нифедипин, ↑Верапамил ↑Лерканидипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат на това се очаква да се повишат плазмените концентрации на антагонистите на калциевите канали. Трябва да се направи консултация с мултидисциплинарен екип, за да се намери най-подходящият начин за справяне с лекарствените взаимодействия чрез понижаване на дозата или дори временно преустановяване на калциевия антагонист при едновременно приложение с Paxlovid. Освен това, ако се прилага едновременно, пациентите трябва да се наблюдават внимателно по отношение на терапевтичните и нежеланите ефекти по време на едновременното приложение. За допълнителна информация вижте КХП на отделните калциеви антагонисти .

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
		С оглед на риска от значително повишаване на експозицията на лерканидипин и поради това на свързаните с него нежелани събития, не трябва да се прилагат едновременно, освен ако не е направена консултация с мултидисциплинарен екип за безопасно насочване на приложението.
Сърдечносъдови средства	↑Алискирен	Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.
	↑Цилостазол	Препоръчва се коригиране на дозата цилостазол. Вижте КХП на цилостазол за повече информация.
	Клопидогрел	Едновременното приложение с клопидогрел може да понижи нивата на активния метаболит на клопидогрел. Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid.
	↑Еплеренон	Съпътстващото приложение с еплеренон е противопоказано поради потенциал за развитие на хиперкалиемия (вж. точка 4.3).
	↑Ивабрадин	Съпътстващото приложение с ивабрадин е противопоказано поради потенциал за поява на брадикардия или проводни нарушения (вж. точка 4.3).
	↑Тикагрелор	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.
Потенциатори на регулатора на трансмембраната проводимост при муковисцидоза	↑Елексакафтор/ тезакафтор/ивакафтор, ↑Ивакафтор, ↑Тезакафтор/ивакафтор	Намалете дозата при едновременно приложение с Paxlovid. Вижте отделните КХП за повече информация.
	Лумакафтор/ивакафтор	Едновременното приложение е противопоказано поради потенциална

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
		загуба на вирусологичен отговор и възможна резистентност (вж. точка 4.3).
Инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP4)	↑Саксаглиптин	Препоръчва се коригиране на дозата саксаглиптин до 2,5 mg веднъж дневно.
Антагонисти на ендотелиновите рецептори	↑Босентан ↑Риоцигуат	Съпътстващата употреба на босентан и ритонавир може да доведе до повишаване на максималните концентрации на босентан в стационарно състояние (C _{max}) и AUC. Да се избягва съпътстваща употреба с Paxlovid. Вижте КХП на босентан за повече информация. Серумните концентрации може да са повишени поради инхибиране на CYP3A и P-gp от ритонавир. Не се препоръчва едновременното приложение на риоцигуат с Paxlovid (вж. КХП на риоцигуат).
Ерготаминови производни	↑Дихидроерготамин, ↑Ергоновин, ↑Ерготамин, ↑Метилергоновин	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 редуктазни инхибитори	↑Ловастатин, Симвастатин	Очаква се HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са силно зависими от метаболизма чрез CYP3A, като ловастатин и симвастатин, да имат забележимо повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир при висока доза в съответствие с неговата предходна употреба като

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Аторвастатин, Розувастатин (31%, 112%)* ↑Флувастатин, Правастатин	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. Въпреки че метаболизмът не зависи от CYP3A, експозицията на правастатин и флувастатин може да е повишена поради инхибиране на транспортера. Обмислете временно прекратяване на правастатин и флувастатин по време на лечение с Paxlovid.
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 Paxlovid и до един менструален цикъл след спиране на Paxlovid. 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 развитие на остра и/или хронична нефротоксичност (вж. точка 4.3).

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
Имуносупресанти	Инхибитори на калциневрин: ↑Циклоспорин, ↑Такролимус Инхибитори на mTOR: ↑Еверолимус ↑Сиролимус	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 концентрациите на имуносупресора в кръвта, 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).
Лекарствени продукти за лечение на мигрена	↑Елетриптан	Едновременното приложение на елетриптан в рамките на най-малко 72 часа след прием на Paxlovid е противопоказано поради потенциала за сериозни нежелани реакции,

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
		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	Препоръчва се корекция на дозата арипипразол и брекспипразол. Вижте отделните КХП на арипипразол и брекспипразол за повече информация.
	↑Карипразин	Едновременното приложение е противопоказано поради повишената плазмена експозиция на карипразин и неговите активни метаболити (вж. точка 4.3).
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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Буспирон ↑Клоразепат, ↑Диазепам, ↑Естазолам, ↑Флуразепам, ↑Перорален Мидазолам (1330%, 268%)* и парентерален Мидазолам	първите няколко дни, когато алпразолам се прилага едновременно с ритонавир във висока доза в съответствие с неговата предходна употреба като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да започне да се индуцира метаболизмът на алпразолам. Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A 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. 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). Мидазолам се метаболизира в значителна степен от CYP3A4. 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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑Триазолам (> 20 пъти, 87%)	да се подsigури внимателно клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случай на потискане на дишането и/или удължаване на 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 усилен седативен ефект.
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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
	↑ Дексаметазон ↑ Преднизолон (28%, 9%)	кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид и триамцинолон. Следователно съпътстващото приложение на ритонавир във висока доза в съответствие с неговата предходна употреба 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. 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. 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.
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

Таблица 3: Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клас лекарствен продукт	Лекарствен продукт, принадлежащ към класа (промяна на AUC, промяна на C _{max})	Клинични коментари
		най-малкото през първия месец след започване и/или приключване на лечението с ритонавир.
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 (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Има ограничени данни за употребата на Paxlovid при бременни жени за определяне на свързания с лекарството риск от нежелани последици, свързани с развитието. Жени с детероден потенциал трябва да избягват забременяване по време на лечение с този лекарствен продукт и за 7 дни след завършване на лечението 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 този лекарствен продукт, както и до един менструален цикъл след спиране на лечението (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-базираните 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 този лекарствен продукт.

Кърмене

Нирматрелвир и ритонавир се екскретират в кърмата (вж. точка 5.2).

Липсват данни за ефектите на нирматрелвир и ритонавир при новородените/децата 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 48 часа след завършване на лечението 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%).

Списък 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 4 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 4: 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 нежелани реакции са също прояви на реакция на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани реакции

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане

Въз основа на ограничени данни от открито проучване фаза 1 профилът на безопасност на Paxlovid при участници с тежка степен на бъбречно увреждане, включително пациентите, нуждаещи се от хемодиализа, съответства на профила на безопасност, наблюдаван в клинични изпитвания.

Педиатрична популация

Безопасността на Paxlovid при педиатрични пациенти е оценена в открито проучване фаза 2/3 с едно рамо (вж. точка 5.1).

В анализа на проучването 75 участници на възраст от 6 до по-малко от 18 години, с тегло най-малко 20 kg, са включени в оценката за безопасност. Профилът на нежеланите реакции, наблюдаван в това проучване, е сходен с този в популацията възрастни.

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 [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

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 този лекарствен продукт.

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 (Mpro), наричана също 3C-подобна протеаза (3CLpro) или nsp5 протеаза. Инхибирането на SARS-CoV-2 Mpro прави протеина неспособен да обработва полипротеинови прекурсори, което води до предотвратяване на репликация на вируса.

Ритонавир инхибира CYP3A медирания метаболизъм 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 EC₅₀ 61,8 nM и стойност на EC₉₀ 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, XBB.1.5, EG.5 и JN.1 е оценена във Vero E6-TMPRSS2 клетки в присъствието на P-гр инхибитор. За нирматрелвир медианата на стойностите на EC₅₀ е 88 nM (диапазон: 39-146 nM) срещу Омикрон подвариантите, като отразява ≤ 1,8-кратни промени на стойността на EC₅₀ по отношение на izolата 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 EC₅₀ е 25 nM (диапазон: 16-141 nM). Бета вариантът е най-малко чувствителният изследван вариант с 3,7-кратни промени на стойността на EC₅₀ по

отношение на USA-WA1/2020. Другите варианти са с $\leq 1,1$ -кратни промени на стойността на EC₅₀ по отношение на USA-WA1/2020.

Вирусна резистентност при клетъчни култури и биохимични тестове

SARS-CoV-2 M^{pro} 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^{pro} субституции и биохимични тестове с рекомбинантен SARS-CoV-2 M^{pro}, съдържащи аминокиселинни субституции. В Таблица 5 са представени M^{pro} субституциите и комбинациите на M^{pro} субституции, които са наблюдавани при нирматрелвир-селектиран SARS-CoV-2 в клетъчна култура. Отделните M^{pro} субституции са изброени, независимо дали се наблюдават самостоятелно, или в комбинация с други M^{pro} субституции. Да се обърне внимание, че M^{pro} S301P и T304I субституциите припокриват P6 и P3 позициите на nsr5/nsr6 мястото на разцепване, намиращо се на C-терминалния край на M^{pro}. Субституциите на други M^{pro} места на разцепване не се свързват с резистентност към нирматрелвир в клетъчна култура. Клиничното значение на тези субституции не е известно.

Таблица 5: SARS-CoV-2 M^{pro} аминокиселинни субституции, селектирани по нирматрелвир в клетъчна култура (с промяна на EC₅₀ > 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+A173V (3,1-8,9), 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^{pro} аминокиселинни субституции, които намаляват чувствителността на SARS-CoV-2 към нирматрелвир, водят до промени на EC₅₀ < 5 пъти в сравнение с дивия тип SARS-CoV-2. Като цяло, тройните и някои двойни M^{pro} аминокиселинни субституции водят до промени на EC₅₀ > 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, двойнослепо, 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/m²), 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 ≤ 3 дни преди започване на лечението по проучването; 80% са с BMI ≥ 25 kg/m² (36% а BMI ≥ 30 kg/m²); 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 log₁₀ 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-странный р-стойност е била $< 0,0001$ с 2-странный ниво на значимост 0,002.

В Таблица 6 са предоставени резултатите за първичната крайна точка в mITT1 популацията за анализ за пълния набор данни при окончателно завършване на проучването.

Таблица 6: 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 анализ⁶)

	Paxlovid (N = 977)	Плацебо (N = 989)
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 ^a [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 ≤ 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 7: 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

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Плацебо
Брой пациенти	N = 977	N = 989
Серологично отрицателни	n = 475	n = 497
Пациенти с хоспитализация или смърт ^a (%)	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)	
p-стойност		
Серологично положителни	n = 490	n = 479
Пациенти с хоспитализация или смърт ^a (%)	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.

- 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.

Post hoc подгрупов анализ при тежко имунокомпрометирани участници

Извършен е *post hoc* подгрупов анализ при тежко имунокомпрометирани участници (напр. активни хематологични злокачествени заболявания, трансплантация на хемопоеични стволови клетки, CAR T-клетъчна терапия или терапии за изчерпване на B-клетките) и е получен от проучването EPIC-IC (C4671034) при имунокомпрометирани участници. При тежко имунокомпрометираните участници медианата на времето до постигане на SARS-CoV-2 РНК < LLOQ при назофарингеална натривка е числено по-голяма в групата на 5-дневно лечение (28 дни) в сравнение с групите на 10-дневно (13 дни) и 15-дневно (15 дни) лечение. Делът на участниците с положителен резултат от бърз антигенен тест за SARS-CoV-2 и какъвто и да е самостоятелно съобщен целеви симптом на COVID-19 от Ден 15 до Ден 44 е съответно

33,3% (6 от 18 участници); 6,3% (1 от 16 участници) и 0% (0 от 16 участници) в групите на 5-, 10- и 15-дневно лечение с нирматрелвир/ритонавир. Честотата на рибануд на вирусна РНК, наблюдавана при тежко имунокомпрометирани участници, е съответно 25% (5 от 20 участници), 0% (0 от 17 участници) и 5% (1 от 20 участници) в групите на 5-, 10- и 15-дневно лечение с Paxlovid.

Педиатрична популация

Paxlovid е оценен в открито проучване фаза 2/3 с едно рамо (EPIC-PEDS, C4671026) за изследване на безопасността, поносимостта, фармакокинетиката и ефикасността при нехоспитализирани симптоматични педиатрични пациенти с потвърден COVID-19, които са с риск от прогресия до тежко заболяване. Налични са данни от 75 участници на възраст от 6 до по-малко от 18 години, с тегло най-малко 20 kg, получавали Paxlovid (нирматрелвир/ритонавир 150 mg/100 mg или 300 mg/100 mg) перорално на всеки 12 часа за 5 дни. Най-често съобщаваните рискови фактори на изходно ниво за прогресия до тежко заболяване са затлъстяване (49%) и хронична белодробна болест (40%).

Ефикасността при педиатрични пациенти е базирана на съответстваща експозиция при възрастни пациенти с COVID-19.

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 енансер, 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 ($2 \times 150 \text{ mg}$)/100 mg ритонавир таблетки.

Разпределение

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

Свързването 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 микrozоми 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.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на нирматрелвир след приложение на нирматрелвир/ритонавир 150 mg/100 mg или 300 mg/100 mg два пъти дневно са оценени при 68 педиатрични участници на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg (вж. точка 5.1).

Популационните фармакокинетични анализи и базираната на модел симулация показват, че фармакокинетиката на нирматрелвир/ритонавир при педиатрични участници на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg, е подобна на тази при възрастни участници след отчитане на разликите в теглото (Таблица 8), като стойностите на C_{max} , AUC_{tau} , и C_{min} са съответно 1,2, 1,4 и 1,7 пъти по-високи. Препоръчителните педиатрични схеми на прилагане при участници на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 20 kg, не водят до клинично значими разлики в системната експозиция спрямо тази при възрастни, получаващи нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg два пъти дневно за 5 дни (вж. точка 4.2).

Таблица 8: Фармакокинетични параметри на нирматрелвир на Ден 5, изчислени с използване на популационно ФК моделиране след приложение на препоръчителните педиатрични схеми на прилагане за нирматрелвир/ритонавир⁶

Популация пациенти	Педиатрична доза	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) ^{a,b}	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$) ^a
Педиатрични участници на възраст	300 mg нирматрелвир/100 mg	4,31 (2,88; 6,40)	36,3 (22,5; 58,3)	1,62 (0,71; 3,48)

≥ 6 години, с тегло ≥ 40 kg	ритонавир два пъти дневно за 5 дни			
Педиатрични участници на възраст ≥ 6 години, с тегло ≥ 20 до < 40 kg	150 mg нирматрелвир/100 mg ритонавир два пъти дневно за 5 дни	4,11 (2,76; 6,15)	34,1 (21,0; 55,3)	1,47 (0,61; 3,19)

Съкращения: C_{max} = прогнозна максимална концентрация; C_{min} = прогнозна минимална концентрация (C_{trough}).

- Представените данни са геометрични средни стойности (10-ти и 90-ти персентил).
- Представените данни са генерирани с използване на популационен ФК анализ на базирана на модел (възрастна фаза 1 + педиатрични) симулация с 10 000 виртуални участници във всяка група.
- AUC_{tau} = прогнозна площ под кривата плазмена концентрация-време от 0 до 12 часа за приложение два пъти дневно.

Информацията за оценка на експозицията на Paxlovid при педиатрични пациенти с тегло под 20 kg е недостатъчна.

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.

Бъбречно увреждане

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

Тежка степен на бъбречно увреждане, включително пациенти, нуждаещи се от хемодиализа
Фармакокинетиката на нирматрелвир при възрастни участници с лека до умерена форма на COVID-19 и тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30$ ml/min), които се нуждаят от хемодиализа ($n = 12$) или не се нуждаят от хемодиализа ($n = 2$), е оценена след приложение на 300 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир веднъж на Ден 1, последвани от 150 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир веднъж дневно на дни 2 – 5 за общо 5 дози.

При 4-часова сесия на хемодиализа приблизително 6,9% от дозата нирматрелвир се елиминират чрез диализа. Клирънсът при хемодиализа е 1,83 l/h.

Симулациите, базирани на популационен фармакокинетичен модел, сочат, че приложението на 300 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир веднъж на Ден 1, последвани от 150 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир веднъж дневно на дни 2 – 5 при възрастни участници с тежка степен на бъбречно увреждане, водят до сравними експозиции на Ден 1 и в стационарно състояние (AUC_{0-24} и C_{max}) с наблюдаваните при възрастни участници с нормална бъбречна функция, получаващи 300 mg/100 mg нирматрелвир/ритонавир два пъти дневно за 5 дни.

Въз основа на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ на базирана на модел симулация, намаляването на дозата при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, с тегло най-малко 40 kg, с бъбречно увреждане трябва да е аналогично на препоръчителното при възрастни със същата степен на бъбречно увреждане.

Дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане с тегло по-малко от 40 kg не е установена.

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.

Кърмещи майки

След 3 дози нирматрелвир/ритонавир 300 mg/100 mg, приложени два пъти дневно при 8 здрави кърмещи жени, при условия на хранене с високо съдържание на мазнини и калории, нирматрелвир и ритонавир се екскретират в кърмата. Изчислените съотношения на съдържание в кърмата и плазмата за C_{max} и AUC са съответно 0,27 и 0,26 за нирматрелвир и съответно 0,06 и 0,07 за ритонавир.

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 енансер, 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), дабигатран (субстрат на P-gr) и розувастатин (OATP1B1 субстрат).

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. Тестовите/референтните съотношения на коригираните геометрични средни стойности за AUC_{inf} и C_{max} на розувастатин са съответно 131,18% и 212,44% след прилагане на розувастатин с многократни дози нирматрелвир/ритонавир в сравнение с розувастатин, 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)
Макрогол/полиетилен гликол (E1521)
Железен оксид, червен (E172)

Ритонавир филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Коповидон
Сорбитанов лаурат
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Калциев хидрогенфосфат
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол/полиетилен гликол (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.

Опаковка с 5 блистер-карти, всяка съдържаща 4 таблетки нирматрелвир и 2 таблетки ритонавир за сутрешната и вечерната доза (общо 30 таблетки).

Опаковка с една блистер-карта, съдържаща 6 таблетки нирматрелвир и 5 таблетки ритонавир за приложение веднъж дневно (общо 11 таблетки).

Опаковка с 5 блистер-карти, всяка съдържаща 2 таблетки нирматрелвир и 2 таблетки ритонавир за сутрешната и вечерната доза (общо 20 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при 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
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Италия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID 150 mg + 100 mg филмирани таблетки
нирматрелвир + ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка розова филмирана таблетка съдържа 150 mg нирматрелвир.
Всяка бяла филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки (20 таблетки нирматрелвир + 10 таблетки ритонавир)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Сканирайте QR кода за достъп до продуктова информация на националния език.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1625/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

paXlovid

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID
нирматрелвир 150 mg таблетка
ритонавир 100 mg таблетка

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID 150 mg + 100 mg филмирани таблетки
нирматрелвир + ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка розова филмирана таблетка съдържа 150 mg нирматрелвир.
Всяка бяла филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

11 филмирани таблетки (6 таблетки нирматрелвир + 5 таблетки ритонавир)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Сканирайте QR кода за продуктова информация на националния език.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1625/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

paXlovid

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID
нирматрелвир 150 mg таблетка
ритонавир 100 mg таблетка

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Ден 1
Вашата първа дневна доза. Приемете тези 3 таблетки заедно.

Дни 2 до 5
Приемете тези 2 таблетки заедно.

ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID 150 mg + 100 mg филмирани таблетки
нирматрелвир + ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка розова филмирана таблетка съдържа 150 mg нирматрелвир.
Всяка бяла филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

20 филмирани таблетки (10 таблетки нирматрелвир + 10 таблетки ритонавир)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Сканирайте QR кода за продуктова информация на националния език.
URL: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1625/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

paXlovid

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PAXLOVID
нирматрелвир таблетка 150 mg
ритонавир таблетка 100 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Pfizer (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Paxlovid 150 mg + 100 mg филмирани таблетки нирматрелвир (nirmatrelvir) + ритонавир (ritonavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Paxlovid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Paxlovid
3. Как да приемате Paxlovid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Paxlovid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Paxlovid и за какво се използва

Paxlovid съдържа две активни вещества нирматрелвир и ритонавир в две различни таблетки. Paxlovid е антивирусно лекарство, което се използва за лечение на възрастни и деца и юноши на възраст 6 години до по-малко от 18 години, с тегло най-малко 20 kg, с COVID-19, които не се нуждаят от допълнителен кислород и при които има повишен риск от прогресия до тежко заболяване.

COVID-19 се причинява от вирус, наречен коронавирус. Това лекарство спира размножаването на вируса в клетките, а това спира размножаването му в организма. Това може да помогне на организма Ви да се пребори с вирусната инфекция и да предотврати развитието на тежко заболяване.

Ако след 5 дни не се чувствате по-добре или се чувствате по-зле, трябва да говорите с Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Paxlovid

Не приемайте Paxlovid

- ако сте алергични към нирматрелвир, ритонавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някое от следните лекарства. Приемането на Paxlovid с тези лекарства може да предизвика сериозни или животозастрашаващи нежелани реакции или да окаже ефект върху това как действа Paxlovid:
 - алфузосин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата)
 - ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гръдния кош [стенокардия])

- дронедазон, пропафенон, хинидин (използвани за лечение на сърдечни заболявания и коригиране на неравномерен сърдечен ритъм)
- рифампицин, рифапентин (използвани за лечение на бактериални инфекции)
- апалутамид, ензалутамид, нератиниб, венетоклакс (използвани за лечение на рак)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон (използвани за предотвратяване и контрол на припадъци)
- колхицин (използван за лечение на подагра)
- терфенадин (използвани за лечение на алергии)
- карипразин и луразидон (използвани за лечение на шизофрения)
- пимозид, кветиапин (използвани за лечение на шизофрения, биполарно разстройство, тежка депресия и абнормни мисли или чувства)
- силодозин (използван за лечение на уголемена простатна жлеза)
- еплеренон и ивабрадин (използвани за лечение на проблеми със сърцето и/или кръвоносните съдове)
- дихидроерготамин и ерготамин (използвани за лечение на мигренозни главоболия)
- ергоновин и метилергоновин (използвани за спиране на прекомерно кървене, което може да възникне след раждане или аборт)
- цизаприд (използван за облекчаване на определени стомашни проблеми)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков продукт, използван за лечение на депресия и тревожност)
- воклоспорин (използван за лечение на заболявания на имунната система)
- ловастатин, симвастатин, ломитапид (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
- елетриптан (използван за лечение на мигренозни главоболия)
- лумакафтор/ивакафтор (използван при муковисцидоза)
- финеренон (използван за лечение на хронично бъбречно заболяване, свързано с диабет тип 2)
- налоксегол (използван за лечение на запек, предизвикан от опиоид)
- аванафил, варденафил (използвани за лечение на еректилна дисфункция (известна също като импотентност))
- силденафил, тадалафил (използван за лечение на еректилна дисфункция (известна също като импотентност) или белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия))
- клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам, мидазолам, приеман през устата (използвани за облекчаване на безпокойство и/или при проблеми със съня)
- толваптан, използван за лечение на хипонатриемия (ниски нива на натрий в кръвта)

Предупреждения и предпазни мерки

Алергични реакции

Алергични реакции, включително тежки алергични реакции (известни като „анафилаксия“) и сериозни кожни реакции (известни като токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън) могат да възникнат при хора, приемащи това лекарство, дори само след 1 доза. Спрете приема на това лекарство и незабавно позвънете на Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми на алергична реакция:

- затруднено преглъщане или дишане
- подуване на езика, устата и лицето
- стягане в гърлото
- пресипналост
- сърбеж
- кожен обрив
- зачервена и болезнена кожа
- мехури и белене на кожата
- мехури или язви в устата или по устните

Чернодробно заболяване

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали чернодробно заболяване. При пациентите, получаващи ритонавир, са наблюдавани отклонения в чернодробните ензими, хепатит и жълтеница.

Бъбречно заболяване

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали бъбречно заболяване.

Високо кръвно налягане

Кажете на Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане. Възможно е да е необходимо Вашият лекар да провери кръвното Ви налягане, преди да започнете да приемате това лекарство и докато приемате това лекарство. Получени са съобщения за високо кръвно налягане при хора, приемащи това лекарство, особено при по-възрастни лица.

Риск от развитие на ХИВ-1 резистентност

Ако имате нелекувана или неконтролирана ХИВ инфекция, Paxlovid може да доведе до това, че някои лекарства срещу ХИВ да спрат да действат толкова добре в бъдеще.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 6 години или деца и юноши на възраст 6 години до по-малко от 18 години, с тегло по-малко от 20 kg, тъй като то не е проучвано в тази група.

Други лекарства и Paxlovid

Има и други лекарства, които не може да се приемат заедно с Paxlovid. Трябва да кажете на Вашия(те) лекар(и) или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства:

- лекарства, използвани за лечение на рак, като афатиниб, абемациклиб, церитиниб, дазатиниб, енкарафениб, фостаматиниб, ибрутиниб, ивосидениб, нилотиниб, винбластин и винкристин
- лекарства, използвани за разреждане на кръвта (антикоагуланти), като варфарин, ривароксабан, дабигатран и аписабан
- лекарства, използвани за лечение на гърчове, като дивалпроекс, ламотрижин и клоназепам
- лекарства, използвани за спиране на тютюнопушене, като бупропион
- лекарства, използвани за лечение на алергии, като фексофенадин и лоратадин
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (противогъбични), като итраконазол и вориконазол
- лекарства, използвани за лечение на паразитни инфекции, като албендазол
- лекарства като таблетки кетоконазол, използвани за лечение на синдром на Кушинг - когато в организма се произвежда прекомерно количество кортизол
- лекарства за лечение на ХИВ инфекция, като ефавиренц, маравирук, ралтегравир, зидовудин и биктегравир/емтрицитабин/тенофовир
- лекарства, използвани за лечение на инфекции (напр. антибиотици и антимикобактериални средства), като атовахон, кларитромицин, еритромицин, фузидова киселина (приемана перорално или приложена по интравенозен път), бедахилин, рифабутин, деламаид и сулфаметоксазол/триметоприм
- лекарства, използвани за лечение на шизофрения и абнормни мисли или чувства, като клозапин
- лекарства за лечение на психични нарушения или нарушения на настроението, като халоперидол, рисперидон и тиоридазин
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които доставят кръв към белите дробове, като босентан и риоцигуат
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане (хипертония), като амлодипин, дилтиазем, фелодипин, лерканидипин, никардипин, нифедипин и верапамил

- лекарства, използвани за лечение на проблеми със сърцето и/или кръвоносните съдове, като алискирен, тикагрелор, цилостазол и клопидогрел
- лекарства като дигоксин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид, използвани за лечение на сърдечни заболявания и коригиране на неравномерен сърдечен ритъм
- лекарства за лечение на муковисцидоза, като ивакафтор, елексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и тезакафтор/ивакафтор
- лекарства, използвани за лечение на диабет, като саксаглиптин
- лекарства, използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С, като глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта, като аторвастатин, флувастатин, правастатин и розувастатин
- лекарства, използвани за лечение на главоболия, свързани с мигрена, като римегепант
- лекарства, използвани за лечение на инконтиненция на урина, като дарифенацин и солифенацин
- лекарства, използвани за лечение на психични разстройства, като арипипразол и брекспипразол
- лекарства, използвани за потискане на имунната система, като циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус
- лекарства, използвани за лечение на автоимунни нарушения, включително ревматоиден артрит, псориазисен артрит или улцерозен колит, като тофацитиниб и упадацитиниб
- лекарства, използвани за лечение на силна болка, като морфин, фентанил, оксикодон, метадон, бупренорфин, други подобни на морфин лекарства, петидин и пироксикам
- лекарства като алпразолам, буспирон и золпидем, използвани като седативи, хипнотици и сънотворни средства
- лекарства, използвани за лечение на дефицит на вниманието или разстройство на съня, наречено нарколепсия, като амфетамини
- стероиди, включително кортикостероиди, като будезонид, дексаметазон, флутиказон, преднизолон и триамцинолон, използвани за лечение на възпаление
- лекарства като салметерол и теофилин, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми, като хронична обструктивна белодробна болест [ХОББ],
- лекарства, използвани за лечение на депресия, като амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин и сертралин
- лекарства като левотироксин, използвани за заместителна терапия с тиреоидни хормони
- лекарства, използвани за лечение на уголемена простата, като тамсулозин
- което и да е от следните други конкретни лекарства:
 - противозачатъчни средства, приемани през устата, или такива под формата на пластир, които съдържат етинилестрадиол, използвани за предотвратяване на бременност
 - мидазолам, прилаган чрез инжекция (използван за седиране (будно състояние, когато човек е отпуснат, спокоен или сънлив по време на медицинско изследване или процедура) или анестезия)

Множество лекарства взаимодействат с Paxlovid. **Направете списък на лекарствата си, който да покажете на Вашия(те) лекар(и) и фармацевт.** Не започвайте да приемате ново лекарство, без да кажете на Вашия(те) лекар(и). Вашият(те) лекар(и) може да Ви каже(ат) дали е безопасно да приемате Paxlovid с други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Няма достатъчно информация, за да е сигурно, че Paxlovid е безопасен за употреба по време на бременност. Ако сте бременна, не се препоръчва да използвате това лекарство, освен ако клиничното Ви състояние изисква това лечение. Препоръчва се да се въздържате от полова активност или използвайте контрацепция, докато приемате това лекарство и като предпазна мярка за 7 дни след завършване на лечението. Ако използвате хормонална контрацепция, тъй като това лекарство може да намали ефективността ѝ, се препоръчва да се използва презерватив

или друг нехормонален метод на контрацепция. Вашият лекар ще Ви посъветва относно продължителността на тази необходима корекция на Вашите контрацептивни мерки.

Малко количество Paxlovid преминава в кърмата. Не трябва да кърмите Вашето бебе, докато приемате това лекарство и като предпазна мярка за 48 часа след завършване на лечението.

Шофиране и работа с машини

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

Paxlovid съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Paxlovid съдържа натрий

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.

3. Как да приемате Paxlovid

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Paxlovid съдържа 2 лекарства: нирматрелвир и ритонавир.

Курсът на лечение трае 5 дни.

Гълтайте таблетките цели. Не дъвчете, не чупете и не разтрошавайте таблетките. Това лекарство може да се приема със или без храна.

Препоръчителна доза

Възрастни

Препоръчителната доза е **2** розови таблетки нирматрелвир с **1** бяла таблетка ритонавир, приемани през устата на всеки 12 часа (сутрин и вечер).

Деца и юноши на възраст 6 години до по-малко от 18 години

- Тегло най-малко 20 kg до по-малко от 40 kg:

Препоръчителната доза е **1** розова таблетка нирматрелвир с **1** бяла таблетка ритонавир през устата на всеки 12 часа (сутрин и вечер).

- Тегло най-малко 40 kg:

Препоръчителната доза е **2** розови таблетки нирматрелвир с **1** бяла таблетка ритонавир през устата на всеки 12 часа (сутрин и вечер).

Ако Вие или Вашето дете имате бъбречно заболяване, дозата Paxlovid трябва да бъде намалена. Говорете с Вашия медицински специалист относно подходящата доза PAXLOVID.

Тежко бъбречно заболяване

Ако имате ТЕЖКО бъбречно заболяване, препоръчителната доза е **2** розови таблетки нирматрелвир с **1** бяла таблетка ритонавир, приети през устата еднократно на **Ден 1**, и след това **1** розова таблетка нирматрелвир с **1** бяла таблетка ритонавир веднъж дневно на **Дни 2 до 5**.

Ако сте приели повече от необходимата доза Paxlovid

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, обадете се на Вашия медицински специалист или незабавно отидете в най-близкото болнично отделение за спешна помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Paxlovid

Ако сте пропуснали да приемете доза от това лекарство и са изминали не повече от 8 часа от времето, по което обикновено я приемате, приемете дозата веднага, щом се сетите. Ако пропуснете доза и са изминали повече от 8 часа, не приемайте пропуснатата доза, а приемете следващата доза в редовното време за прием. Не приемайте 2 дози по едно и също време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Paxlovid

Дори ако се чувствате по-добре, не спирайте приема на това лекарство, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Диария
- Повръщане
- Гадене
- Променено усещане за вкус (като метален, горчив вкус)
- Главоболие

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- Алергични реакции
- Високо кръвно налягане
- Коремна болка
- Мускулна болка
- Обрив (също се съобщава като една от проявите на алергична реакция)

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- Тежка алергична реакция, известна като „анафилаксия“ (със симптоми като подуване на езика, устата и лицето, затруднено преглъщане или дишане, стягане в гърлото или пресипналост)
- Сериозни кожни реакции, известни като токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън (като зачервена и болезнена кожа, мехури и белене на кожата, мехури или язви в устата или по устните)
- Отпадналост
- Сърбеж (също се съобщава като една от проявите на алергична реакция)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Paxlovid

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ или на блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Paxlovid

- Активните вещества в това лекарство са нирматрелвир и ритонавир.
 - Всяка розова филмирана таблетка с нирматрелвир съдържа 150 mg нирматрелвир.
 - Всяка бяла филмирана таблетка с ритонавир съдържа 100 mg ритонавир.
- Другите съставки в таблетката нирматрелвир са микрокристална целулоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2, „Paxlovid съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий, колоиден силициев диоксид и натриев стеарилфумарат (вижте точка 2, „Paxlovid съдържа натрий“). Филмовото покритие съдържа хидроксипропил метилцелулоза, титанов диоксид, макрогол/полиетилен гликол и железен оксид, червен.
- Другите съставки в таблетката ритонавир са коповидон, сорбитанов лаурат, колоиден безводен силициев диоксид, калциев хидрогенфосфат, натриев стеарилфумарат. Филмовото покритие съдържа хипромелоза, титанов диоксид, макрогол/полиетилен гликол, хидроксипропил целулоза, талк, колоиден безводен силициев диоксид и полисорбат 80.

Как изглежда Paxlovid и какво съдържа опаковката

Нирматрелвир 150 mg филмирани таблетки са розови, с овална форма и вдлъбнато релефно означение „PFE“ на едната страна и „3CL“ на другата.

Ритонавир 100 mg филмирани таблетки са бели до белезникави, с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „H“ на едната страна и „R9“ на другата.

Paxlovid филмирани таблетки се предлага в 5 броя блистер-карти с дневна доза, общо 30 таблетки или 20 таблетки, в картонена опаковка.

В опаковката с 30 таблетки всяка еднодневна блистер-карта съдържа 4 таблетки нирматрелвир (150 mg всяка) и 2 таблетки ритонавир (100 mg всяка) и е обозначено кои таблетки трябва да се приемат сутрин и вечер (символи слънце и луна).

В опаковката с 20 таблетки всяка еднодневна блистер-карта съдържа 2 таблетки нирматрелвир (150 mg всяка) и 2 таблетки ритонавир (100 mg всяка) и е обозначено кои таблетки трябва да се приемат сутрин и вечер (символи слънце и луна).

Paxlovid филмирани таблетки се предлагат също в 5-дневна блистер-карта с общо 11 таблетки в картонена опаковка. 5-дневната блистер-карта съдържа 6 таблетки нирматрелвир (всяка 150 mg) и 5 таблетки ритонавир (всяка 100 mg) и е обозначено кои таблетки трябва да се приемат веднъж дневно за 5 дни.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Италия

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország
Pfizer Kft
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republikaPfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Сканирайте кода с мобилно устройство, за да получите листовката на различни езици.

URL: www.covid19oralrx.com/en**Други източници на информация**Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИСКАНЕТО ЗА ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разглежда предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.