ЛП-№(009163)-(РГ-RU) от 07.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Миробивир, 150 мг и 100 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: нирматрелвир + ритонавир [набор].

Нирматрелвир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг нирматрелвира.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Ритонавир, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг ритонавира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Нирматрелвир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-розового до розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Ритонавир, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Миробивир показан к применению у взрослых:

– лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого или среднетяжелого течения, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения (см. раздел 4.4) и не требующих дополнительной оксигенотерапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Миробивир возможно только после назначения врачом.

Режим дозирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Миробивир представляет собой таблетки нирматрелвира, упакованные вместе с таблетками ритонавира.

Нирматрелвир следует применять одновременно с ритонавиром два раза в сутки каждые 12 часов. Неправильный совместный прием нирматрелвира с ритонавиром может привести к тому, что уровни нирматрелвира в плазме крови будут недостаточными для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Разовая доза составляет 300 мг нирматрелвира + 100 мг ритонавира.

Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира + 200 мг ритонавира, при этом две таблетки нирматрелвира и одну таблетку ритонавира принимают вместе перорально два раза в сутки в течение 5 дней. Завершение полного 5-дневного курса лечения и продолжение изоляции в соответствии с рекомендациями общественного здравоохранения имеют важное значение с целью достижения максимального выведения вируса и минимальной передачи SARS-CoV-2.

5-дневный курс лечения препаратом Миробивир следует начинать как можно скорее после установления диагноза COVID-19 и в течение 5 дней после появления симптомов. Если пациенту требуется госпитализация в связи с тяжелым или критическим течением COVID-19 после начала лечения препаратом Миробивир, пациент должен завершить полный 5-дневный курс по усмотрению лечащего врача.

Применение препарата возможно только под наблюдением врача.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема дозы препарата Миробивир в течение 8 часов после того, как он обычно принимается, назначенную дозу следует принять как можно быстрее и вернуться к прежнему графику дозирования.

В случае пропуска приема препарата Миробивир более чем на 8 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а вместо этого следует принять следующую дозу в запланированное время. Недопустим прием двойной дозы препарата Миробивир**.**

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до 90 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Пациенты со средней (рСКФ от 30 до 60 мл/мин) и тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе) прием препарата противопоказан (см. разделы 4.4 и 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

средней степенью тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется.

Препарат Миробивир противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Важные лекарственные взаимодействия

Коррекция доз при одновременном применении с другими препаратами, содержащими ритонавир или кобицистат, не требуется.

Пациентам, получающим схемы лечения ВИЧ или вируса гепатита С, содержащие ритонавир или кобицистат, следует продолжать их лечение в соответствии с показанием.

Перед и во время терапии препаратом Миробивир необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия и проверять сопутствующие препараты во время терапии препаратом Миробивир (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.5).

Дети

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения лекарственного препарата Миробивир у детей до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат Миробивир принимается внутрь независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не раздавливая, запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к нирматрелвиру, ритонавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

− Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

− Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью).

− Тяжелая степень почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин).

− Беременность или планирование беременности.

− Период грудного вскармливания.

− Детский возраст до 18 лет.

− Лекарственные средства, клиренс которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями.

− Лекарственные средства, являющиеся мощными индукторами CYP3A, которые значительно снижают концентрации нирматрелвира/ ритонавира в плазме крови, что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности.

− Прием препарата Миробивир нельзя начинать сразу после прекращения терапии любым из следующих индукторов CYP3A из-за длительного периода полувыведения недавно отмененного препарата (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– Лекарственные средства, перечисленные ниже, строго противопоказаны для совместного приема с препаратом Миробивир. Данный перечень является обязательным, но не исчерпывающим:

- альфа1-адреноблокаторы – алфузозин;
- анальгетики – петидин, пироксикам, пропоксифен;
- антиангинальные средства – ранолазин;
- противоопухолевые средства –венетоклакс, нератиниб;
- антиаритмические средства – амиодарон, бепридил, дронедарон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин;
- антибиотики – фузидиевая кислота, рифампицин;
- противосудорожные средства – карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- противоподагрические средства – колхицин;
- антигистаминные средства – астемизол, терфенадин;
- антипсихотические средства/ нейролептики – луразидон, пимозид, клозапин, кветиапин;
- производные алкалоидов спорыньи – дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин;
- стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта – цизаприд;
- растительные лекарственные средства – зверобой продырявленный (*Hypéricum perforátum*);
- агенты, модифицирующие липиды:
  – Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – ловастатин, симвастатин;
  – Ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов – ломитапид;
- ингибиторы ФДЭ5: аванафил, силденафил, варденафил;
- седативные/снотворные средства – клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, пероральный мидазолам и триазолам, петидин.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

– Повышение печеночных трансаминаз

– Гепатит

– Печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью)

– Пациенты с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или пациенты, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир, при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя в течение 5-дневной терапии препаратом Миробивир и в дозировке 100 мг 2 раза сутки)

− Совместное применение препарата не рекомендуется с препаратами, перечисленными в разделах 4.3, 4.4, 4.5

Особые указания

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний увеличивает риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в том числе: возраст ≥ 60 лет, ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение препарата Миробивир возможно только после назначения врачом.

При развитии нежелательной реакции необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

При назначении лекарственного препарата Миробивир женщинам, способным к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом Миробивир.

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата Миробивир.

Исходя из возможности развития нежелательных реакций у младенца, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения лекарственным препаратом Миробивир.

Риск серьезных нежелательных реакций из-за взаимодействия с другими лекарственными средствами

Прием препарата Миробивир, являющегося ингибитором CYP3A, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые CYP3A, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A, у пациентов, уже получающих препарат Миробивир, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых CYP3A.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют CYP3A, может увеличить или уменьшить концентрацию препарата Миробивир соответственно.

Эти взаимодействия могут привести к:

- клинически значимым нежелательным реакциям, потенциально приводящим к тяжелым, опасным для жизни или смертельным исходам в результате повышенного воздействия сопутствующих лекарственных средств;
- клинически значимым нежелательным реакциям, вызванным повышенным воздействием препарата Миробивир;
- потере терапевтического эффекта препарата Миробивир и возможному развитию вирусной резистентности.

В таблице 1 приведены лекарственные средства, которые противопоказаны для одновременного применения с комбинацией нирматрелвир/ ритонавир.

Взаимодействие нирматрелвир/ ритонавир представлено в разделе 4.5. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами до и во время терапии препаратом Миробивир. Во время терапии препаратом Миробивир следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет нежелательных реакций, связанных с приемом сопутствующих лекарственных средств.

При совместном применении комбинации нирматрелвир/ритонавир с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и ингибиторами mTOR (эверолимус и сиролимус) необходима консультация клинических фармакологов для проведения терапевтического лекарственного мониторинга концентраций с целью возможной коррекции дозы иммуносупрессантов в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению (см. раздел 4.5).

Тяжелая почечная недостаточность

Клинические данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью (включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН)) отсутствуют. Основываясь на фармакокинетических данных (см. раздел 5.2), применение препарата Миробивир у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении корректировки дозы до проведения специального расследования. Поэтому препарат Миробивир не следует принимать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин, включая пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе).

Тяжелая печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетические и клинические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поэтому препарат Миробивир не следует применять пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших ритонавир, наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Миробивир пациентам с уже существующими заболеваниями печени, нарушениями ферментов печени или гепатитом.

Риск развития резистентности к ВИЧ-1

Поскольку нирматрелвир назначается одновременно с ритонавиром, то может возникнуть риск развития устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у лиц с неконтролируемой или недиагностированной инфекцией ВИЧ-1.

Вспомогательные вещества

Таблетки нирматрелвира содержат лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Миробивир (нирматрелвир/ ритонавир) является ингибитором CYP3A и может повышать концентрацию в плазме лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A. Лекарственные средства, которые экстенсивно метаболизируются CYP3A и имеют высокий уровень метаболизма при первом прохождении, по-видимому, наиболее подвержены значительному увеличению экспозиции при совместном применении с нирматрелвиром/ ритонавиром. Таким образом, противопоказано одновременное применение нирматрелвира/ ритонавира с лекарственными средствами, клиренс которых сильно зависит от изофермента CYP3A и для которых повышенные концентрации в плазме крови связаны с серьезными и/или опасными для жизни явлениями (см. Таблицу 1).

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоформам цитохрома P450 (CYP) и может ингибировать окисление в следующем порядке: CYP3A4 > CYP2D6.

Ритонавир также имеет высокое сродство к P-гликопротеину (P-gp) и может ингибировать этот переносчик.

Ритонавир может индуцировать глюкуронизацию и окисление с помощью CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, тем самым усиливая биотрансформацию некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся этими путями, что может привести к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

снижению системного воздействия таких лекарственных средств, и снизить или сократить их терапевтический эффект.

Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которое может привести к потенциально значимому взаимодействию (см. Таблицу 1), следует рассматривать только в том случае, если польза превышает риск.

Нирматрелвир и ритонавир являются субстратами CYP3A, поэтому лекарственные средства, индуцирующие CYP3A, могут снижать концентрации нирматрелвира и ритонавира в плазме и снижать терапевтический эффект препарата Миробивир.

В качестве консервативной меры, для препарата Миробивир следует применять лекарственные взаимодействия, относящиеся к ритонавиру, используемому при хронической ВИЧ-инфекции (600 мг два раза в день, когда он первоначально использовался в качестве антиретровирусного средства, и 100 мг два раза в день, который в настоящее время используется в качестве усилителя фармакокинетики с антиретровирусными средствами). Будущие исследования могут позволить скорректировать рекомендации, касающиеся лекарственного взаимодействия, с учетом 5-дневной продолжительности лечения препаратом Миробивир.

Лекарственные препараты, перечисленные в Таблице 1, являются ориентировочными и не считаются исчерпывающим списком всех возможных лекарственных препаратов, которые противопоказаны или могут взаимодействовать с нирматрелвиром/ ритонавиром.

Таблица 1. Взаимодействие нирматрелвира/ ритонавира с другими лекарственными средствами

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
Альфа1-адреноблокаторы	↑ Алфузозин	Повышение концентрации алфузозина в плазме крови может привести к выраженной гипотензии и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
Производные амфетамина	↑ Амфетамин	Ритонавир, принимаемый в качестве антиретровирусного средства, вероятно ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации амфетамина и его производных. Тщательный мониторинг побочных эффектов рекомендуется при одновременном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		применении этих препаратов с препаратом Миробивир.
Анальгетики	↑ Бупренорфин (57 %, 77 %), ↑ Норбупренорфин (33 %, 108 %)	Повышение уровня бупренорфина и его активного метаболита в плазме крови не приводило к клинически значимым фармакодинамическим изменениям в популяции пациентов, толерантных к опиоидам. Таким образом, корректировка дозы бупренорфина может не потребоваться, при совместном применении.
	↑ Петидин, ↑ Пироксикам, ↑ Пропоксифен	Повышенные концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме может привести к серьезному угнетению дыхания или гематологическим нарушениям и поэтому противопоказаны (см. раздел 4.3).
	↑ Фентанил	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации фентанила в плазме. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов (включая угнетение дыхания) при одновременном применении фентанила с ритонавиром.
	↓ Метадон (36 %, 38 %)	При совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя, может потребоваться увеличение дозы метадона из-за индукции глюкуронизации. Коррекцию дозы следует рассматривать на основании клинического ответа пациента на терапию метадоном.
	↓ Морфин	Уровень морфина может снижаться из-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		за индукции глюкуронизации при совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя.
Антиангинальные средства	↑ Ранолазин	Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается повышение концентрации ранолазина. Одновременный прием с ранолазином противопоказан (см. раздел 4.3).
Антиаритмические средства	↑ Амиодарон, ↑ Бепридил, ↑ Дронедарон, ↑ Энкаинид, ↑ Флекаинид, ↑ Пропафенон, ↑ Хинидин	Совместное применение с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, энкаинида, флекаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
	↑ Дигоксин	Это взаимодействие может быть связано с модификацией P-gp опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя.
Противоастматические средства	↓ Теофиллин (43 %, 32 %)	При одновременном применении с ритонавиром может потребоваться повышенная доза теофиллина из-за индукции CYP1A2.
Противоопухолевые средства	↑ Афатиниб	Концентрация в сыворотке крови может быть увеличена из-за белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и острого ингибирования P-gp ритонавиром. Степень увеличения AUC и C_{max} зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба вместе с препаратом Миробивир (см. ИМП афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с афатинибом.
	↑ Абемациклиб	Концентрации в сыворотке крови могут повышаться из-за

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и препарата Миробивир. Если такое совместное введение считается неизбежным, обратитесь к ИМП абемациклиба для получения рекомендаций по коррекции дозы. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с абемациклибом.
	↑ Апалутамид	Апалутамид является умеренным или сильным индуктором CYP3A4, и это может привести к снижению экспозиции нирматрелвира/ ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Кроме того, концентрации апалутамида в сыворотке крови могут повышаться при совместном применении с ритонавиром, что может привести к серьезным нежелательным явлениям, включая судороги. Одновременное применение препарата Миробивир с апалутамидом не рекомендуется.
	↑ Церитиниб	Концентрация церитиниба в сыворотке крови может повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Следует соблюдать осторожность при назначении церитиниба вместе с препаратом Миробивир. Рекомендации по корректировке дозы см. в ИМП церитиниба. Контролируйте нежелательные реакции, связанные с церитинибом.
	↑ Дазатиниб, ↑ Нилотиниб, ↑ Винкристин, ↑ Винбластин	Концентрации в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может привести к увеличению частоты нежелательных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑ Энкорафениб	Концентрации энкорафениба в сыворотке крови могут повышаться при одновременном применении с ритонавиром, что может повышать риск токсичности, включая риск серьезных нежелательных явлений, таких как удлинение интервала QT. Следует избегать одновременного применения энкорафениба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск, и ритонавир необходимо использовать, то пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет безопасности.
	↑ Фостаматиниб	Совместное применение фостаматиниба с ритонавиром может увеличить экспозицию метаболита фостаматиниба R406, что может привести к дозозависимым нежелательным явлениям, таким как гепатотоксичность, нейтропения, артериальная гипертензия или диарея. Обратитесь к ИМП фостаматиниба для получения рекомендаций по снижению дозы в случае возникновения таких явлений.
	↑ Ибрутиниб	Концентрации ибрутиниба в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску токсичности, включая риск синдрома лизиса опухоли. Следует избегать одновременного применения ибрутиниба и ритонавира. Если считается, что польза превышает риск и необходимо использовать ритонавир, уменьшите дозу ибрутиниба до 140 мг и внимательно следите за состоянием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		пациента на предмет токсичности.
	↑ Нератиниб	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Одновременное применение нератиниба с препаратом Миробивир противопоказано из-за серьезных и/или опасных для жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел 4.3).
	↑ Венетоклакс	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром, что приводит к повышенному риску синдрома лизиса опухоли в начале введения дозы и во время фазы нарастания дозы, поэтому совместный прием противопоказан (см. раздел 4.3 и обратитесь к ИМП венетоклакса). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и получают постоянную суточную дозу венетоклакса, уменьшите дозу венетоклакса как минимум на 75 % при использовании с сильными ингибиторами CYP3A (см. ИМП венетоклакса).
Антикоагулянты	↑ Ривароксабан (153 %, 53 %)	Ингибирование CYP3A и P-gp приводит к повышению уровня ривароксабана в плазме и фармакодинамических эффектов, что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому применение ритонавира не рекомендуется пациентам, получающим ривароксабан.
	↑ Ворапаксар	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A ритонавиром. Одновременное применение ворапаксара с препаратом Миробивир не рекомендуется (см.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		ИМП ворапаксара).
	Варфарин, ↑↓S-варфарин (9 %, 9 %), ↓↔R-варфарин (33 %)	Индукция CYP1A2 и CYP2C9 приводит к снижению уровня R-варфарина, в то время как при совместном применении с ритонавиром отмечается незначительный фармакокинетический эффект S-варфарина. Снижение уровня R-варфарина может привести к снижению антикоагулянтной активности, поэтому рекомендуется контролировать параметры антикоагуляции при приеме варфарина одновременно с ритонавиром.
Противосудорожные средства	Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин являются сильными индукторами CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира и ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
	↓ Дивалпроэкс, Ламотриджин, Фенитоин	Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует окисление с помощью CYP2C9 и глюкуронирование, в результате чего ожидается снижение концентрации противосудорожных препаратов в плазме. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг показателей сыворотки крови или терапевтических эффектов. Фенитоин может снижать уровень ритонавира в сыворотке крови.
Антидепрессанты	↑ Амитриптилин,	Ритонавир, применяемый в качестве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
	Флуоксетин, Имипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Сертралин	антиретровирусного средства, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается повышение концентрации имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, флуоксетина, пароксетина или сертралина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира (см. раздел 4.4).
	↑ Дезипрамин (145 %, 22 %)	AUC и C_{max} 2-гидроксиметаболита снижались на 15 % и 67 % соответственно. При одновременном применении с ритонавиром рекомендуется снижение дозы дезипрамина.
Противоподагрические средства	↑ Колхицин	Ожидается, что концентрация колхицина увеличится при совместном применении с ритонавиром. У пациентов, получавших колхицин и ритонавир, сообщалось об опасных для жизни и смертельных лекарственных взаимодействиях (ингибирование CYP3A4 и P-gp). Одновременное применение колхицина с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
Антигистаминные средства	↑ Астемизол ↑ Терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий от этих агентов и, следовательно, одновременное применение с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
	↑ Фексофенадин	Ритонавир может модифицировать опосредованный P-gp транспорт фексофенадина при применении в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		качестве фармакокинетического усилителя, что приводит к повышению концентрации фексофенадина.
	↑ Лоратадин	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации лоратадина в плазме крови. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении лоратадина с ритонавиром.
Противоинфекционные средства	↑ Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный), ↑ Метаболит 25-О-дезацетил рифабутина (38-кратный, 16-кратный)	Из-за значительного увеличения AUC рифабутина может быть показано снижение дозы рифабутина до 150 мг 3 раза в неделю при одновременном применении с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя.
	↓ Вориконазол (39 %, 24 %)	Следует избегать одновременного применения вориконазола и ритонавира, применяемого в качестве фармакокинетического усилителя, за исключением случаев, когда оценка соотношения польза/риск для пациента оправдывает применение вориконазола.
	↑ Кетоконазол (в 3,4 раза, 55 %)	Ритонавир ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм кетоконазола. В связи с увеличением частоты нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и печени следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кетоконазола при совместном применении с ритонавиром.
	↑ Итраконазол,	Ритонавир, применяемый в качестве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑ Эритромицин	фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации итраконазола и эритромицина в плазме крови. При одновременном применении эритромицина или итраконазола с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
	↓ Атоваквон	Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя, индуцирует глюкуронизацию, в результате чего ожидается снижение концентрации в плазме крови атоваквона. При одновременном применении атоваквона с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг его уровней в сыворотке крови или терапевтических эффектов.
	↑ Бедаквилин	Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. Из-за риска нежелательных явлений, связанных с бедаквилином, следует избегать их совместного применения. Если польза превышает риск, совместное применение бедаквилина с ритонавиром следует проводить с осторожностью. Рекомендуется более частый мониторинг электрокардиограммы и трансаминаз (см. ИМП препарата бедаквилин).
	Деламанид	Нет доступных исследований взаимодействия только с ритонавиром. В исследовании лекарственного взаимодействия на здоровых добровольцах деламанида в дозе 100 мг два раза в сутки и лопинавира/ритонавира в дозе 400/100

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		мг два раза в сутки в течение 14 дней экспозиция метаболита деламанида DM-6705 увеличивалась на 30 %. Из-за риска удлинения интервала QTc, связанного с DM-6705, при одновременном применении деламанида с ритонавиром рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. раздел 4.4 и ИМП деламанида).
	↑ Кларитромицин (77 %, 31 %), ↓ 14-ОН метаболит кларитромицина (100 %, 99 %)	Из-за большого терапевтического диапазона кларитромицина нет необходимости в снижении дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Кларитромицин в дозах более 1 г в сутки не следует назначать одновременно с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя. Для пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть вопрос о снижении дозы кларитромицина: для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу следует уменьшить на 50 %, для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин дозу следует снизить на 75 %.
	Сульфаметоксазол/ триметоприм	Изменение дозы сульфаметоксазола/ триметоприма во время сопутствующей терапии ритонавиром не требуется.
	↑ Фузидовая кислота	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации в плазме как фузидиевой кислоты, так и ритонавира, и поэтому оно противопоказано (см. раздел 4.3).
	Рифампицин	Рифампицин является сильным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		индуктором CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира/ ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение рифампицина с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
Противовирусные (ВИЧ) средства	↑ Эфавиренз (21 %)	При одновременном применении эфавиренза с ритонавиром наблюдалась более высокая частота побочных реакций (например, головокружения, тошноты, парестезии) и отклонений лабораторных показателей (повышение активности печеночных ферментов).
	↑ Маравирок (161 %, 28 %)	Ритонавир повышает уровень маравирока в сыворотке крови в результате ингибирования CYP3A. Маравирок можно назначать с ритонавиром для увеличения воздействия маравирока. Для получения дополнительной информации см. ИМП маравирока.
	↓ Ралтегравир (16 %, 1 %)	Одновременное применение ритонавира и ралтегравира приводит к незначительному снижению уровня ралтегравира.
	↓ Зидовудин (25 %, ND)	Ритонавир может индуцировать глюкуронирование зидовудина, что приводит к незначительному снижению уровня зидовудина. Коррекция дозы не требуется.
Противовирусные средства для лечения инфекций, вызванных вирусом гепатита С	↑ Глекапревир/ пибрентасвир	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования ритонавиром P-gp, BCRP и OATP1B. Одновременное применение глекапревира/ пибрентасвира и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		препарата Миробивир не рекомендуется из-за увеличения риска повышения уровня АЛТ, связанного с увеличением воздействия глекапревира.
Антипсихотические средства	↑ Клозапин, ↑ Пимозид	Совместное применение ритонавира может привести к повышению концентрации клозапина или пимозида в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
	↑ Галоперидол, ↑ Рисперидон, ↑ Тиоридазин	Ритонавир, вероятно, ингибирует CYP2D6, в результате чего ожидается увеличение концентрации галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира.
	↑ Лурасидон	Из-за ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается увеличение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел 4.3).
	↑ Кветиапин	Ожидается, что из-за ингибирования CYP3A ритонавиром концентрация кветиапина возрастет. Одновременное применение препарата Миробивир и кветиапина противопоказано, так как это может повысить токсичность кветиапина (см. раздел 4.3).
β2-адреномиметики (длительного действия)	↑ Салметерол	Ритонавир ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается выраженное повышение концентрации салметерола в плазме. Таким образом, одновременное применение не рекомендуется.
Блокаторы кальциевых	↑ Амлодипин,	Ритонавир, применяемый в качестве

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
каналов	↑ Дилтиазем, ↑ Нифедипин	фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации антагонистов кальциевых каналов в плазме. При одновременном применении этих препаратов с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Антагонисты эндотелина	↑ Бозентан	Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличить равновесную максимальную концентрацию бозентана (C_{max}) и AUC.
	↑ Риоцигуат	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Одновременное применение риоцигуата с препаратом Миробивир не рекомендуется (см. ИМП риоцигуата).
Производные спорыньи	↑ Дигидроэрготамин, ↑ Эргоновин, ↑ Эрготамин, ↑ Метилэргоновин	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации производных спорыньи в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
Стимуляторы моторики ЖКТ	↑ Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий, и, следовательно, одновременное применение с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
Растительное лекарственное средство	Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum)*	Травяные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), из-за риска снижения концентрации в плазме и ослабления клинических эффектов нирматрелвира

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		и ритонавира, поэтому одновременное применение с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
Гиполипидемические средства (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы)	↑ Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Розувастатин, Симвастатин	Ожидается, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, которые в значительной степени зависят от метаболизма CYP3A, такие как ловастатин и симвастатин, будут иметь заметное увеличение концентрации в плазме при совместном введении с ритонавиром в качестве антиретровирусного агента или в качестве фармакокинетического усилителя. Поскольку повышенные концентрации ловастатина и симвастатина могут предрасполагать пациентов к развитию миопатий, включая рабдомиолиз, комбинация этих лекарственных средств с ритонавиром противопоказана (см. раздел 4.3). Метаболизм аторвастатина в меньшей степени зависит от CYP3A. Хотя элиминация розувастатина не зависит от CYP3A, сообщалось об увеличении экспозиции розувастатина при одновременном применении с ритонавиром. Механизм этого взаимодействия неясен, но может быть результатом ингибирования транспортера. При использовании ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя или в качестве антиретровирусного средства следует назначать минимальные дозы аторвастатина или розувастатина. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от CYP3A, и взаимодействие с ритонавиром не ожидается. Если показано лечение ингибитором ГМГ-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		КоА-редуктазы, рекомендуется правастатин или флувастатин.
Гормональные контрацептивы	↓ Этинилэстрадиол (40 %, 32 %)	Из-за снижения концентрации этинилэстрадиола следует рассмотреть возможность использования барьерных или других негормональных методов контрацепции при одновременном применении ритонавира, когда он применяется в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир, вероятно, изменит профиль маточных кровотечений и снизит эффективность контрацептивов, содержащих эстрадиол.
Иммуносупрессанты	Ингибиторы кальциневрина: ↑ Циклоспорин ↑ Такролимус Ингибиторы mTOR: ↑ Эверолимус ↑ Сиролимус	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A4, в результате чего ожидается повышение концентрации циклоспорина, такролимуса, эверолимуса, сиролимуса в плазме крови. В случае совместного применения этих препаратов с ритонавиром, необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга концентраций и побочных эффектов, с целью возможной коррекции дозы иммуносупрессантов в соответствии с их инструкцией по медицинскому применению. Важно, чтобы проведение терапевтического лекарственного мониторинга осуществлялось не только во время их совместного применения, но и после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		лечения. Для оценки межлекарственного взаимодействия необходима консультация клинических фармакологов, при совместном применении данных препаратов (см. раздел 4.4).
Гиполипидемические средства	↑ Ломитапид	Ингибиторы CYP3A4 увеличивают экспозицию ломитапида, а сильные ингибиторы увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. В связи с ингибированием ритонавиром CYP3A ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение препарата Миробивир с ломитапидом противопоказано (см. ИМП ломитапида) (см. раздел 4.3).
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ5)	↑ Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)	Одновременное применение аванафила с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
	↑ Силденафил (11-кратный, 4-кратный)	Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, следует проводить с осторожностью, и ни в коем случае доза силденафила не должна превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила с препаратом Миробивир противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3).
	↑ Тадалафил (124 %, ↔)	Одновременное применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром, применяемого в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		усилителя, должно быть осторожным и в сниженных дозах не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа при повышенном мониторинге за нежелательными реакциями.
	↑ Варденафил (49-кратный, 13-кратный)	Одновременное применение варденафила с препаратом Миробивир противопоказано (см. раздел 4.3).
Седативные/ снотворные	↑ Клоразепат, ↑ Диазепам, ↑ Эстазолам, ↑ Флуразепам	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепама, эстазолама и флуразепама в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
	↑ Пероральный и парентеральный мидазолам	Мидазолам интенсивно метаболизируется CYP3A4. Одновременное применение с препаратом Миробивир может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что концентрация мидазолама в плазме будет значительно выше при пероральном приеме мидазолама. Таким образом, препарат Миробивир не следует назначать одновременно с пероральным мидазоламом (см. раздел 4.3), в то время как следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Миробивир и парентерального мидазолама. Данные по одновременному применению мидазолама для парентерального введения с другими ингибиторами протеазы свидетельствуют о возможном 3–4-кратном повышении уровня мидазолама в плазме крови. Если препарат Миробивир назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует делать в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		отделении интенсивной терапии (ОИТ) или в аналогичном учреждении, которое обеспечивает тщательный клинический мониторинг и соответствующее медикаментозное лечение в случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится более одной дозы мидазолама.
	↑ Триазолам (> 20 раз, 87 %)	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации триазолама в плазме и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3).
	↓ Петидин (62 %, 59 %), ↑ Метаболит норпетидина (47 %, 87 %)	Применение петидина и ритонавира противопоказано из-за повышенных концентраций метаболита норпетидина, обладающего как анальгетическим, так и стимулирующим ЦНС действием. Повышенные концентрации норпетидина могут увеличить риск воздействия на ЦНС (например, судороги) (см. раздел 4.3).
	↑ Алпразолам (в 2,5 раза, ↔)	Метаболизм алпразолама угнетается после введения ритонавира. Следует соблюдать осторожность в течение первых нескольких дней при одновременном применении алпразолама с ритонавиром в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя, до того, как разовьется индукция метаболизма алпразолама.
	↑ Буспирон	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
		ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации буспирона в плазме крови. При совместном применении буспирона с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
Снотворные средства	↑ Золпидем (28 %, 22 %)	Золпидем и ритонавир можно назначать одновременно с тщательным контролем чрезмерного седативного эффекта.
Препараты для лечения никотиновой зависимости	↓ Бупропион (22 %, 21 %)	Бупропион в основном метаболизируется CYP2B6. Ожидается, что одновременное применение бупропиона с повторными дозами ритонавира снизит уровень бупропиона. Считается, что эти эффекты представляют собой индукцию метаболизма бупропиона. Однако, поскольку *in vitro* также было показано, что ритонавир ингибирует CYP2B6, не следует превышать рекомендуемую дозу бупропиона. В отличие от длительного приема ритонавира, после кратковременного введения низких доз ритонавира (200 мг два раза в день в течение 2 дней) значимого взаимодействия с бупропионом не наблюдалось, что позволяет предположить, что снижение концентрации бупропиона могло начаться через несколько дней после начала назначения совместного приема с ритонавиром.
Стероиды	Ингаляционный, инъекционный или интраназальный флутиказона	У пациентов, получавших ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат, сообщалось о системных эффектах

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
	пропионат, Будесонид, Триамцинолон	кортикостероидов, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников (уровень кортизола в плазме снизился на 86 %), подобные эффекты могут возникать и при применении других кортикостероидов, метаболизируемых CYP3A, например, будесонида и триамцинолона. Следовательно, одновременное введение ритонавира в качестве антиретровирусного средства или в качестве фармакокинетического усилителя и этих глюкокортикоидов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения превышает риск системных эффектов кортикостероидов. Следует рассмотреть вопрос о снижении дозы глюкокортикоида при тщательном мониторинге местных и системных эффектов или переходе на глюкокортикоид, который не является субстратом для CYP3A4 (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться прогрессивное снижение дозы в течение более длительного периода.
	↑ Дексаметазон	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического усилителя или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение концентрации дексаметазона в плазме крови. При одновременном применении дексаметазона с ритонавиром рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс лекарственного средства	**Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})**	**Клинические комментарии**
	↑ Преднизолон (28 %, 9 %)	Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении преднизолона с ритонавиром. AUC метаболита преднизолона увеличилась на 37 % и 28 % после 4 и 14 дней приема ритонавира соответственно.
Заместительная терапия гормонами щитовидной железы	Левотироксин	Сообщалось о постмаркетинговых случаях, указывающих на потенциальное взаимодействие между препаратами, содержащими ритонавир и левотироксином. Необходимо контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов, получающих левотироксин по крайней мере в течение первого месяца после начала и/или окончания лечения ритонавиром.

Сокращения: ATL=аланинаминотрансфераза; AUC=площадь под кривой.

Влияние других лекарственных средств на нирматрелвир

Одновременный прием нескольких пероральных доз итраконазола по 200 мг увеличивал AUC_{tau} и C_{max} нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических (90 % ДИ) для AUC_{tau} и C_{max} нирматрелвира составили 138,82 % (129,25 %, 149,11 %) и 118,57 % (112,50 %, 124,97 %), соответственно, при одновременном применении нирматрелвира/ ритонавира с многократными дозами итраконазола по сравнению с монотерапией нирматрелвиром/ ритонавиром.

Совместное введение нескольких пероральных доз карбамазепина по 300 мг снижало AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира. Отношения скорректированных средних геометрических для AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира (90 % ДИ) составили 44,50 % (90 % ДИ: 33,77 %, 58,65 %) и 56,82 % (90 % ДИ: 47,04 %, 68,62 %) соответственно, после совместного введения нирматрелвира/ ритонавира 300 мг/ 100 мг с многократными пероральными дозами карбамазепина по сравнению с нирматрелвиром/ ритонавиром, вводимым отдельно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Нет данных о применении нирматрелвира/ ритонавира у беременных женщин, чтобы предоставить информацию о риске неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата Миробивир.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом Миробивир.

При назначении лекарственного препарата Миробивир женщинам, способных к деторождению (в том числе в постменопаузе менее 2-х лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема лекарственного препарата.

Применение ритонавира может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов. Пациенткам, использующим комбинированные гормональные контрацептивы, следует рекомендовать использовать эффективный альтернативный метод контрацепции или дополнительный барьерный метод контрацепции во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата Миробивир.

Беременность

Данные по применению комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных и женщин отсутствуют.

Доклинические исследования нирматрелвира в комбинации с ритонавиром не проводились.

Нирматрелвир

При проведении доклинических исследований нирматрелвира не было выявлено влияния различных доз препарата на морфологию плода или жизнеспособность эмбриона-плода у крыс и кроликов, хотя у кроликов наблюдалась более низкая масса тела плода при отсутствии токсичности у самок. Системное воздействие (AUC_{24}) у кроликов в максимальной дозе препарата примерно в 3 раза превышало воздействие у людей в рекомендуемой терапевтической дозе нирматрелвира и ритонавира без неблагоприятного воздействия на массу тела плода.

Ритонавир

Большое количество данных по применению ритонавира у беременных женщин свидетельствует об отсутствии увеличения частоты врожденных пороков развития по сравнению с показателями, наблюдаемыми в общей популяции. Данные исследования на животных, получавших ритонавир, показали репродуктивную токсичность. У крыс наблюдалось токсическое воздействие на развитие потомства (эмбриональная летальность,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

снижение массы тела плода, задержки окостенения и висцеральные изменения, включая задержку опущения яичек), в основном, в дозировке, токсичной для самки. У кроликов наблюдалось токсическое воздействие на развитие потомства (летальность эмбрионов, уменьшение размера помета и снижение веса плода) в дозировке, токсичной для самки.

Лактация

Нет достоверных данных о применении комбинации нирматрелвира и ритонавира в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выделяется ли нирматрелвир с грудным молоком у женщин или самок животных. Также нет данных о влиянии нирматрелвира на новорожденных/ детей грудного возраста и влияние на выработку молока.

В опубликованных данных сообщается, что ритонавир присутствует в грудном молоке. Нет информации о влиянии ритонавира на новорожденных/ детей грудного возраста или о влиянии лекарственного средства на выработку молока. Нельзя исключать риск для новорожденных/ детей грудного возраста.

Грудное вскармливание следует прекратить во время лечения препаратом Миробивир и в течение 7 дней после приема последней дозы препарата.

Фертильность

Нет данных ни о влиянии комбинации нирматрелвира и ритонавира, ни каждого из препаратов в отдельности на фертильность у человека.

Ни нирматрелвир, ни ритонавир не оказывали влияния на фертильность у крыс (см. подраздел «Беременность»).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние нирматрелвира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучено. Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными во время лечения нирматрелвиром/ ритонавиром в дозировке 300 мг/ 100 мг, каждые 12 часов в течение 5 дней и на протяжении 34 дней после приема последней дозы препарата были дисгевзия (5,6 %), диарея (3,1 %), головная боль (1,4 %) и рвота (1,1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Частоты определялись следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1 000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1 000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные реакции на прием нирматрелвира/ ритонавира

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны нервной системы					
	Нарушения восприятия вкуса (дисгевзия)				
	Головная боль				
Желудочно-кишечные нарушения					
	Диарея				
	Рвота				

Нежелательные реакции при применении ритонавира

Применение ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя

Нежелательные реакции, связанные с применением ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя, зависят от вводимого совместно специфического ингибитора протеаз ВИЧ. Для получения информации о нежелательных реакциях обратитесь к инструкции по применению конкретного совместно применяемого ингибитора протеаз ВИЧ.

Нежелательные реакции, полученные в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде у взрослых пациентов

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями среди пациентов, получающих монотерапию ритонавиром или ритонавир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, были нарушения со стороны пищеварительной системы (включая диарею, тошноту, рвоту, боль в животе (в верхних и нижних отделах)), нарушения со стороны нервной системы (включая парестезии и парестезию слизистой оболочки рта), а также утомляемость/ астенический синдром.

Сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций от средней до тяжелой степени тяжести, возможно или вероятно связанных с приемом ритонавира. В пределах каждой группы распределения по частоте встречаемости нежелательные эффекты расположены в порядке убывающей значимости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1 000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1 000); частота неизвестна (невозможно установить частоту по имеющимся данным).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 3. Нежелательные реакции в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде у взрослых пациентов при применении ритонавира

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Снижение числа лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа нейтрофилов, повышение числа эозинофилов, тромбоцитопения
	Нечасто	Повышение числа нейтрофилов
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и ангионевротический отек
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, подагра, отеки, в том числе периферические, обезвоживание (обычно связано с симптомами со стороны пищеварительной системы)
	Нечасто	Сахарный диабет
	Редко	Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Дисгевзия, парестезии слизистой оболочки рта и периферические парестезии, головная боль, головокружение, периферическая нейропатия
	Часто	Бессонница, возбуждение, спутанность сознания, нарушение внимания, синкопальные состояния, эпилептические припадки
Нарушения со стороны органов зрения	Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, включая ортостатическую артериальную гипотензию, периферическая гипотермия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Фарингит, боль в ротоглотке, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Боль в животе (верхние и нижние отделы), тошнота, диарея (включая тяжелую форму с электролитными нарушениями), рвота, расстройства пищеварения
	Часто	Анорексия, метеоризм, язвы ротовой полости, кровотечение из органов желудочно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
		кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатит (включая повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ), повышение концентрации билирубина в крови (включая желтуху)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Зуд, сыпь (включая эритематозную и макулопапулезную сыпь)
	Часто	Акне
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (TEN)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, боли в спине
	Часто	Миозит, рабдомиолиз, миалгия, миопатия/ повышенное содержание креатинфосфокиназы (КФК)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек (например, олигурия, повышение концентрации креатинина)
	Нечасто	Острая почечная недостаточность
	Частота неизвестна	Нефролитиаз
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Менорргия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Слабость, включая астенический синдром, «приливы», чувство жара
	Часто	Лихорадка, потеря веса
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности амилазы, снижение концентрации свободного и общего тироксина
	Нечасто	Повышение концентрации глюкозы, повышение концентрации магния, повышение активности щелочной фосфатазы

Реакции, отмеченные как имеющие неизвестную частоту встречаемости, были отмечены в пострегистрационный период.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности печеночных трансаминаз, в пять раз и более превышающее верхнюю границу нормальных значений, клиническая картина гепатита и желтухи развивались у пациентов, получающих ритонавир в качестве монотерапии или ритонавир в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Показатели метаболизма

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Увеличение массы тела, а также повышение концентрации липидов и глюкозы в крови могут наблюдаться во время проведения антиретровирусной терапии. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции на протекающие бессимптомно или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось о случаях развития аутоиммунных нарушений (таких как болезнь Грейвса); тем не менее, время их развития сильно варьируется, и они могут развиваться через много месяцев после начала терапии.

У пациентов, получавших терапию ритонавиром, включая тех, у кого развивалась гипертриглицеридемия, наблюдались случаи развития панкреатита (в некоторых случаях со смертельным исходом). Пациенты с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии могут быть в группе риска повышенного содержания триглицеридов крови и развития панкреатита.

Также регистрировались случаи остеонекроза, в частности, у пациентов с общеизвестными факторами риска, с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии или длительно получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Их частота встречаемости неизвестна.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Лечение

Лечение передозировки препаратом Миробивир должно включать общие поддерживающие меры, включающие мониторинг основных показателей жизнедеятельности и наблюдение за клиническим статусом пациента. Специфический антидот при передозировке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратом Миробивир отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы протеаз.

Код АТХ: J05AE30

Механизм действия

Нирматрелвир является пептидомиметическим ингибитором основной протеазы SARS-CoV-2 (Mpro), также называемой 3C-подобной протеазой (3CLpro) или протеазой nsp5. Ингибирование Mpro SARS-CoV-2 делает его неспособным перерабатывать полипротеиновые предшественники, что приводит к предотвращению вирусной репликации.

Действие ритонавира как фармакокинетического усилителя основано на активности ритонавира как мощного ингибитора метаболизма, опосредованного изоферментом цитохрома CYP3A.

В комбинированном лекарственном препарате Миробивир ритонавир, выступая в качестве фармакокинетического усилителя, ингибирует CYP3A-опосредованный метаболизм нирматрелвира, приводя, тем самым, к увеличению плазменных концентраций нирматрелвира.

Противовирусная активность

Противовирусная активность in vitro

Нирматрелвир проявлял противовирусную активность в отношении вирусной инфекции SARS-CoV-2 на культуре клеток dNHBE, первичной линии альвеолярных эпителиальных клеток легких человека (со значениями EC_{50} – 61.8 нМ и EC_{90} – 181 нМ) после 3 дней воздействия препарата.

Противовирусная активность in vivo

Нирматрелвир обладал противовирусной активностью в культуре клеток (со значениями EC_{50} в диапазоне низких наномолярных значений ≤ в 3 раза по сравнению с изолятом USA-WA1/2020) в отношении изолятов SARS-CoV-2, принадлежащих к Альфа (B.1.1.7), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Лямбда (C.37), Мю (B.1.621) и Омикрон (B.1.1.529) вариантам. Бета (B.1.351) вариант был наименее восприимчивым тестируемым вариантом со снижением чувствительности приблизительно в 3,3 раза по сравнению с изолятом USA-WA1/2020.

Резистентность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В настоящее время нет информации о противовирусной резистентности нирматрелвира при лечении SARS-CoV-2. Исследования по оценке резистентности SARS-CoV-2 к нирматрелвиру в культуре клеток и в клинических исследованиях не завершены. Доступны данные только из исследования резистентности *in vitro* с использованием вируса гепатита мыши (MHV)-Mpro. В исследовании было показано снижение чувствительности нирматрелвира к мутантным вирусам в 4,4–5 раз с 5 мутациями (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) в MHV-Mpro после 10 пассажей в культуре клеток. Значение этого для SARS-CoV-2 неизвестно.

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены у пациентов, получавших терапевтические дозы ритонавира. Снижение антиретровирусной активности ритонавира связано, прежде всего, с мутациями протеазы V82A/F/T/S и I84V. Накопление других мутаций в гене протеазы (в том числе в положениях 20, 33, 36, 46, 54, 71 и 90) также может способствовать резистентности к ритонавиру. Поскольку накапливаются мутации, связанные с резистентностью к ритонавиру, то восприимчивость к другим ингибиторам протеазы может уменьшаться из-за перекрестной резистентности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика нирматрелвира/ ритонавира была изучена у здоровых добровольцев.

Ритонавир вводился с нирматрелвиром в качестве фармакокинетического усилителя, приводя к повышению системных концентраций нирматрелвира.

При повторном введении нирматрелвира/ ритонавира в дозах 75 мг/ 100 мг, 250 мг/ 100 мг и 500 мг/ 100 мг, вводимых два раза в день, при достижении равновесного состояния наблюдалось усиление системного воздействия, которое, однако, не было пропорционально повышению дозы препарата. Равновесное состояние достигалось на 2-й день с примерно 2-кратным накоплением при многократном введении в течение 10 дней. Системное воздействие на 5-й день было таким же, как и на 10-й день, во всех дозах.

Абсорбция

После однократного перорального приема нирматрелвира/ ритонавира в дозе 300 мг/ 100 мг среднегеометрические значения показателей C_{max} и AUC_{inf} нирматрелвира в равновесном состоянии составили 2,21 мкг/мл 23,01 мкг*ч/мл соответственно. Медиана времени достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) составила 3,00 часа. Среднее арифметическое значение терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

После однократного перорального приема нирматрелвира/ ритонавира в дозе 300 мг/ 100 мг среднегеометрические значения показателей C_{max} и AUC_{inf} ритонавира составили 0,36 мкг/мл и 3,60 мкг*ч/мл соответственно. Медиана времени достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) составила 3,98 часа. Среднеарифметическое значение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

При многократном приеме ритонавира его кумуляция несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения кажущегося клиренса (C1/F). Было обнаружено, что остаточная концентрация ритонавира немного уменьшалась с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако, стабилизировалась к окончанию двух недель. Время достижения максимальной концентрации C_{max} (T_{max}) при увеличении дозы оставалось постоянным на уровне примерно равном 4 часам. Почечный клиренс составляет в среднем менее 0,1 л/ч и относительно постоянен при применении различных дозировок.

Величина максимальной концентрации (C_{max}) ритонавира после однократного приема в дозе 100 мг составляет 0,84 мкг/мл, при этом период полувыведения (t ½) составляет 5 часов. При этом величина (C_{max}) ритонавира при приеме 100 мг 2 раза в день составляет 0,89 мкг/мл, при этом период полувыведения (t ½) составляет 5 часов.

Влияние пищи на пероральное всасывание

При приеме суспензии нирматрелвира совместно с таблетками ритонавира, вместе с пищей с высоким содержанием жира, незначительно увеличивалась экспозиция нирматрелвира (приблизительно на 15 % от среднего значения показателя C_{max} и на 1,6 % от среднего значения показателя AUC_{last}) по сравнению с приемом препарата натощак.

Распределение

Связывание нирматрелвира с белками в плазме крови человека составляет примерно 69 %. Кажущийся объем распределения (Vs/F) ритонавира составляет примерно 20–40 л после однократной дозы 600 мг. Связывание ритонавира с белками плазмы крови у человека составляет около 98–99 % и является постоянным в диапазоне концентраций 1,0–100 мкг/мл. Ритонавир связывается как с альфа$_1$-кислым гликопротеидом человека (AAG), так и с альбумином сыворотки крови человека (HSA) со сравнительно одинаковым сродством. Исследования распределения в тканях с ^{14}C-меченным ритонавиром у крыс показали, что в печени, надпочечниках, поджелудочной железе, почках и щитовидной железе содержатся наибольшие концентрации ритонавира.

Соотношение распределения ткань/ плазма, измеренное в лимфатических узлах крыс, составляет приблизительно 1 и предполагает, что ритонавир распространяется в ткани лимфатической системы. Ритонавир минимально проникает в мозг.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* по оценке метаболизма нирматрелвира без ритонавира, позволяют предположить, что нирматрелвир преимущественно метаболизируется CYP3A4. В исследованиях *in vitro* было показано, что нирматрелвир в клинически значимых дозах

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

необратимо ингибирует CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2. Нирматрелвир не является индуктором или субстратом для других ферментов CYP, кроме CYP3A, для которых нирматрелвир/ ритонавир является ингибитором. Введение нирматрелвира с ритонавиром подавляет метаболизм нирматрелвира. В плазме крови только нирматрелвир обнаруживается в неизменном виде. Небольшое количество окислительных метаболитов обнаруживались в кале и моче.

Ритонавир интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 печени, в основном, с участием изофермента цитохрома CYP3A, и в меньшей степени, CYP2D6. Исследования на животных, а также эксперименты *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что ритонавир в первую очередь подвергался окислительному метаболизму и цитохром P450 3A (CYP3A) является основной изоформой, участвующей в метаболизме ритонавира, однако следует отметить, что CYP2D6 также способствует образованию окисленного метаболита M-2. У человека найдено 4 метаболита ритонавира. Основным является окисленный метаболит изопропилтиазол (M-2), противовирусная активность которого одинакова с исходным соединением. Однако, AUC метаболита M-2, составляет всего 3 % от AUC самого исходного соединения. Низкие дозы ритонавира оказывают сильное влияние на фармакокинетику других ингибиторов протеазы (и других веществ, метаболизируемых CYP3A4), а другие ингибиторы протеазы также могут влиять на фармакокинетику ритонавира.

Элиминация

При совместном приеме препаратов нирматрелвира и ритонавира основным путем выведения нирматрелвира была почечная экскреция интактного (не прошедшего метаболизм) препарата. Около 49,6 % и 35,3 % от принятой дозы нирматрелвира 300 мг выводится с мочой и калом, соответственно. В экскрементах наряду с неметаболизированным нирматрелвиром обнаруживалось небольшое количество метаболитов, возникающих в результате реакций гидролиза. При этом, в плазме крови единственным количественно определяемым лекарственным препаратом был неизмененный нирматрелвир.

В клинических исследованиях с применением меченного изотопом ритонавира, было показано, что элиминация ритонавира происходит в основном через гепатобилиарную систему; приблизительно 86 % радиометок было обнаружено в кале, часть которых представляли собой неабсорбированный ритонавир. В этих исследованиях обнаружено, что выведение через почки не является основным путем выведения ритонавира. Это соответствовало наблюдениям в исследованиях на животных.

Особые группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакокинетические свойства нирматрелвира/ ритонавира не оценивались в группах по возрасту и полу.

Почечная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности показатели фармакокинетики нирматрелвира (C_{max} и AUC) были выше на 30 % и 24 %, соответственно. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности C_{max} был выше на 38 %, AUC на 87 %, а у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности – выше на 48 % и 204 % соответственно.

Фармакокинетические параметры ритонавира не изучены у пациентов с нарушениями функции почек. Однако, поскольку почечный клиренс ритонавира очень мал, никаких изменений общего клиренса тела не ожидается у пациентов с нарушениями функции почек.

Печеночная недостаточность

У пациентов со средней степенью печеночной недостаточности не наблюдалось существенного отличия фармакокинетических показателей нирматрелвира от аналогичных показателей в группе здоровых добровольцев. Уточненное среднее геометрическое соотношение (90 % ДИ) AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира при сравнении у пациентов со средней степенью печеночной недостаточности (тест) с нормальной функцией печени (сравнение) составило 98,78 % (ДИ 70,65 %, 138,12 %) и 101,96 % (ДИ 74,20 %, 140,11 %), соответственно.

Фармакокинетические свойства нирматрелвира/ ритонавира не изучались у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

После многократного дозирования ритонавира здоровым добровольцам (500 мг 2 раза в сутки) и пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью, 400 мг 2 раза в сутки) ритонавир после нормализации дозы не был существенно различен между этими двумя группами.

Расовые и этнические группы

Системная экспозиция препарата среди японских участников исследования была ниже по величине, но клинически значимо не отличалась от экспозиции у западноевропейских участников.

Фармакокинетическое взаимодействие

CYP3A4 внес основной вклад в окислительный метаболизм нирматрелвира, когда нирматрелвир был протестирован отдельно в микросомах печени человека. Ритонавир является ингибитором CYP3A и повышает концентрацию нирматрелвира в плазме крови и других лекарственных средств, которые в основном метаболизируются CYP3A. Несмотря на одновременное применение с ритонавиром в качестве фармакокинетического усилителя,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

существует потенциал для сильных ингибиторов и индукторов для изменения фармакокинетики нирматрелвира.

Нирматрелвир не оказывает обратимого ингибирования CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2 *in vitro* в клинически значимых концентрациях. Результаты исследования *in vitro* показали, что нирматрелвир может быть индуктором CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Клиническая значимость неизвестна. Основываясь на данных исследований *in vitro*, нирматрелвир обладает низким потенциалом ингибирования BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 и OCT2. Существует потенциал нирматрелвира ингибировать MDR1, MATE1, OCT1 и OATP1B1 в клинически значимых концентрациях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нирматрелвир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

целлюлоза микрокристаллическая 200

лактозы моногидрат 80 М

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

гипромеллоза Е15

макрогол 4000

титана диоксид

тальк

краситель железа оксид жёлтый

краситель железа оксид красный

Ритонавир, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

коповидон (Коллидон VA 64)

сорбитана лаурат

кремния диоксид коллоидный

натрия стеарилфумарат

кальция гидрофосфат безводный

Пленочная оболочка

гипромеллоза Е5

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гипромеллоза Е15

макрогол 400

гипролоза (Klucel)

тальк

кремния диоксид коллоидный

макрогол 4000

полисорбат 80

титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Нирматрелвир: 2 года.

Ритонавир: 2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При упаковке на предприятии АО «Фармасинтез»

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток нирматрелвира помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 таблеток ритонавира помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 таблеток нирматрелвира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 10 таблеток ритонавира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2 контурные ячейковые упаковки (по 10 таблеток нирматрелвира) и 1 контурной ячейковой упаковке (по 10 таблеток ритонавира) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке (по 20 таблеток нирматрелвира) и 1 банке (по 10 таблеток ритонавира) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

«Ин балк» нирматрелвира

По 100, 200, 500 или 1000 таблеток нирматрелвира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Банки помещают в групповую упаковку.

«Ин балк» ритонавира

По 100, 200, 500 или 1000 таблеток ритонавира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Банки помещают в групповую упаковку.

<u>При упаковке на предприятии ООО «Фармасинтез-Тюмень»</u>

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток нирматрелвира помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 таблеток ритонавира помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 таблетки нирматрелвира и 2 таблетки ритонавира помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 таблеток нирматрелвира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 10 таблеток ритонавира помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Возможно заполнение свободного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пространства ватой медицинской гигроскопической. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2 контурные ячейковые упаковки (по 10 таблеток нирматрелвира) и 1 контурной ячейковой упаковке (по 10 таблеток ритонавира) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 5 контурных ячейковых упаковок (по 4 таблетки нирматрелвира и 2 таблетки ритонавира) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке (по 20 таблеток нирматрелвира) и 1 банке (по 10 таблеток ритонавира) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел.: 8-800-100-15-50

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.03.2025 № 5861
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Миробивир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/