

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРПАКСЕЛ, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нирматрелвир.

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет для лечения 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 (в комбинации с низкой дозой ритонавира).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для лечения COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, у взрослых рекомендуется следующий режим дозирования:

- по 300 мг препарата АРПАКСЕЛ (2 таблетки) перорально 2 раза в сутки (каждые 12 часов);
- по 100 мг ритонавира перорально с каждым приемом препарата АРПАКСЕЛ, 2 раза в сутки (каждые 12 часов).

Таким образом, разовая доза составляет 300 мг нирматрелвира (препарата АРПАКСЕЛ) + 100 мг ритонавира.

Суточная доза составляет 600 мг нирматрелвира (АРПАКСЕЛ) + 200 мг ритонавира.

Продолжительность курса лечения – 5 суток.

Лечение препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза COVID-19 и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

Если пациент пропускает назначенное время приема очередной дозы препарата АРПАКСЕЛ и ритонавира, то пропущенную дозу препарата и ритонавира необходимо принять в течение 8 часов от назначенного времени приема.

Если пациент не принял пропущенную дозу в течение 8 часов от назначенного времени приема, то пропущенную дозу принимать не нужно, вместо этого необходимо принять следующую дозу в запланированное время. Пациент не должен удваивать дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Рекомендуется завершение полного 5-дневного курса лечения, даже если после начала терапии пациенту требуется госпитализация в связи с прогрессированием заболевания COVID-19 до тяжелого течения.

Если после начала лечения пациенту требуется госпитализация, то ему необходимо проконсультироваться со своим лечащим врачом о необходимости завершения 5-дневного курса лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до 90 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (рСКФ от 30 до 60 мл/мин) доза составляет 150 мг нирматрелвира и 100 мг ритонавира два раза в сутки в течение 5 дней.

Препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказан к применению у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ <30 мл/мин, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировки дозы препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром для пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд–Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности.

Препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд–Пью) (см. разделы 4.4, 5.2).

Важные лекарственные взаимодействия

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

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

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат АРПАКСЕЛ принимается внутрь, независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не раздавливая, запивая достаточным количеством жидкости.

Нирматрелвир следует применять одновременно с ритонавиром 2 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.

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только по назначению и под наблюдением врача.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ритонавиру, нирматрелвиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Применение лекарственных средств, клиренс которых сильно зависит от CYP3A и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями.
- Прием лекарственных средств, являющихся мощными индукторами CYP3A и значительно снижающих концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови (апалутамида, карбамазепина, фенobarбитала, фенитоина, рифампицина), что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности.
- Прием препарата АРПАКСЕЛ нельзя начинать сразу после прекращения терапии любым из индукторов CYP3A, перечисленных в разделе 4.5, из-за длительного периода полувыведения недавно отмененного препарата.
- Лекарственные средства, перечисленные ниже, строго противопоказаны для совместного приема с препаратом АРПАКСЕЛ. Данный перечень является обязательным, но не исчерпывающим:
 - α_1 -адреноблокаторы (алфузозин);
 - анальгетики (петидин, пироксикам, пропоксифен);
 - антиангинальные средства (ранолазин);
 - противоопухолевые средства (венетоклакс, нератиниб);
 - антиаритмические средства (амиодарон, бепридил, дронедазон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин);
 - антибиотики (фузидовая кислота, рифампицин);
 - противосудорожные средства (карбамазепин, фенobarбитал, 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 на основе зверобоя продырявленного

(*Hypericum perforatum*);

- агенты, модифицирующие липиды:
 - ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы (аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин, ловастатин, симвастатин);
 - ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов (ломитапид);
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5): аванафил, силденафил, варденафил;
- седативные/снотворные средства (клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам для перорального приема и триазолам).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В нижеперечисленных случаях препарат следует принимать с осторожностью:

- Повышение печеночных трансаминаз.
- Гепатит.
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд–Пью).
- Почечная недостаточность средней степени (рСКФ от 30 до 60 мл/мин).
- У пациентов с органическими заболеваниями сердца и существующими ранее расстройствами проводящей системы сердца или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал PR (такие как верапамил или атазанавир), при применении ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя в течение 5-дневной терапии препаратом АРПАКСЕЛ в дозе 100 мг 2 раза в сутки.
- Не рекомендуется совместное применение с лекарственными препаратами, перечисленными в разделе 4.5, только если польза применения сильно превышает риск (за исключением лекарственных препаратов, указанных в разделе 4.5, совместное применение с которыми противопоказано (указаны в разделе 4.3)).

Факторы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения

Ряд сопутствующих заболеваний и состояний увеличивают риск прогрессирования COVID-19 до тяжелого течения, в том числе: возраст ≥ 60 лет, ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, активные злокачественные новообразования.

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром возможно только под наблюдением врача.

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Беременность и грудное вскармливание

При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам, способным к деторождению (в том числе находящимся в постменопаузе менее 2 лет), необходимо подтвердить отрицательный результат теста на беременность до начала лечения. Повторный тест на беременность необходимо провести после окончания приема препарата АРПАКСЕЛ и ритонавира.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

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 АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Исходя из возможности развития побочных реакций у младенца, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 дней после последней дозы лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

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

Применение препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, являющимся ингибитором СУРЗА, у пациентов, получающих лекарственные средства, метаболизируемые СУРЗА, или начало приема лекарственных средств, метаболизируемых СУРЗА, у пациентов, уже получающих препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром, может повысить концентрацию лекарственных средств в плазме крови, метаболизируемых СУРЗА.

Начало приема лекарственных препаратов, которые ингибируют или индуцируют СУРЗА, может увеличить или уменьшить концентрацию нирматрелвира/ритонавира соответственно.

Эти взаимодействия могут привести к:

- клинически значимым побочным реакциям, потенциально приводящим к тяжелым, опасным для жизни или смертельным исходам в результате повышенного воздействия сопутствующих лекарственных средств на фоне терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;
- клинически значимым побочным реакциям, вызванным повышенным воздействием ритонавира и препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром;
- потере терапевтического эффекта нирматрелвира/ритонавира и возможному развитию вирусной резистентности.

В таблице 1 (см. раздел 4.5) приведены лекарственные средства, которые противопоказаны для одновременного применения с комбинацией нирматрелвир/ритонавир.

Взаимодействие нирматрелвира и ритонавира представлено в разделе 4.5. Следует учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами до и во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром. Во время терапии препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром следует пересмотреть сопутствующие лекарственные средства, и пациент должен находиться под наблюдением на предмет побочных реакций, связанных с сопутствующими лекарственными средствами.

При совместном применении комбинации нирматрелвир/ритонавир с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих (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), можно отметить, что применение препарата

АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью может привести к чрезмерному воздействию с потенциальной токсичностью. На данном этапе не удалось разработать никаких рекомендаций в отношении коррекции дозы до проведения дополнительного исследования. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин), включая пациентов с ТПН, находящихся на гемодиализе.

Тяжелая печеночная недостаточность

Фармакокинетические и клинические данные у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют. Поэтому препарат АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Гепатотоксичность

У пациентов, получавших ритонавир, наблюдались повышение уровня печеночных трансаминаз, клинический гепатит и желтуха. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром пациентам с уже существующими заболеваниями печени, отклонениями от нормы показателей печеночных ферментов или гепатитом.

Риск развития резистентности у пациентов с ВИЧ-1

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

Вспомогательные вещества

Препарат АРПАКСЕЛ содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в суточной дозе (2 таблетки), т.е. по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 (табл. 1).

Ритонавир обладает высоким сродством с несколькими изоформами CYP450 и может ингибировать окисление в следующем порядке: CYP3A4 → CYP2D6.

Ритонавир также имеет высокое сродство с Р-гликопротеином (Р-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 снижению системного

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

Одновременное введение других субстратов CYP3A4, которые могут привести к потенциально значимому взаимодействию (см. табл. 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, следовательно, снижать терапевтический эффект препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

В качестве консервативной меры для препарата АРПАКСЕЛ, применяемого одновременно с ритонавиром, следует применять лекарственные взаимодействия, относящиеся к ритонавиру, используемому при терапии хронической ВИЧ-инфекции (600 мг 2 раза в день, когда он первоначально использовался в качестве антиретровирусного средства, и 100 мг 2 раза в день, если данный препарат 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 АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

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
α ₁ -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 применении этих препаратов с нирматрелвиром/ритонавиром
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,

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		корректировка дозы бупренорфина может не потребоваться при совместном применении
	↑ Петидин ↑ Пироксикам ↑ Пропоксифен	Повышенные концентрации норпетидина, пироксикама и пропоксифена в плазме могут 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 нирматрелвиром/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-за индукции глюкуронизации при совместном применении с ритонавиром, применяемым в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира
Антиангинальные средства	↑ Ранолазин	Из-за ингибирования ритонавиром CYP3A ожидается увеличение концентраций ранолазина. Одновременный прием с ранолазином противопоказан (см. раздел 4.3)
Антиаритмические средства, кардиотонические средства – сердечные гликозиды	↑ Амиодарон ↑ Бепридил ↑ Дронедарон ↑ Флекаинид ↑ Энкаинид	Совместный прием с ритонавиром может привести к повышению плазменных концентраций амиодарона, бепридила, дронедарона, флекаинида,

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
	↑ Пропафенон ↑ Хинидин	энкаинида, пропафенона и хинидина и поэтому противопоказан (см. раздел 4.3)
	↑ Дигоксин	Это взаимодействие может быть связано с модификацией Р-gp-опосредованного выведения дигоксина ритонавиром, принимаемым в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира
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 Р-gp ритонавиром. Степень увеличения площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) и максимальной плазменной концентрации (C _{max}) зависит от времени приема ритонавира. Следует соблюдать осторожность при назначении афатиниба вместе с нирматрелвиром/ритонавиром (см. Инструкцию по медицинскому применению (ИМП) афатиниба). Контролируйте нежелательные реакции, связанные с афатинибом
	↑ Абемациклиб	Концентрации в сыворотке крови могут повышаться из-за ингибирования CYP3A4 ритонавиром. Следует избегать одновременного применения абемациклиба и нирматрелвира/ритонавира. 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		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 нирматрелвира/ритонавира 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 нирматрелвиром/ритонавиром. 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
	↑ 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		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 СYP3A 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 пациента на предмет токсичности
	↑ Нератиниб	Сывороточные концентрации могут быть повышены из-за ингибирования ритонавиром СYP3A4. Одновременное применение нератиниба с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано из-за возможного развития серьезных и/или угрожающих жизни потенциальных реакций, включая гепатотоксичность (см. раздел 4.3)
	↑ Венетоклакс	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования СYP3A 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 ИМП венетоклакса). Для пациентов, которые завершили фазу наращивания и получают постоянную суточную дозу

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		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 нирматрелвиром/ритонавиром не рекомендуется (см. 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 нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
	↓ Дивалпроекс ↓ Ламотриджин	Ритонавир, введенный в качестве фармакокинетического усилителя,

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
	↓ Фенитоин	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 ↑ Флуоксетин ↑ Имипрамин ↑ Нортриптилин ↑ Пароксетин ↑ Сертралин	Ритонавир, применяемый в качестве 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
	↑ Дезипрамин (145%, 22%)	AUC и C _{max} 2-гидрокси-метаболита снизились на 15 и 67% соответственно. При одновременном приеме с ритонавиром рекомендуется снизить дозу 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 CYP3A и P-gp). Одновременное применение колхицина с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
Антигистаминные препараты	↑ Астемизол ↑ Терфенадин	Повышение концентрации астемизола и терфенадина в плазме крови. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий от этих агентов и,

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		следовательно, одновременное применение с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
	↑ Фексофенадин	Ритонавир может модифицировать опосредованный Р-гр транспорт фексофенадина при применении в 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
Антимикробные препараты	↑ Рифабутин (4-кратный, 2,5-кратный) ↑ Метаболит 25-О-деацетилрифабутин (38-кратный, 16-кратный)	Из-за значительного увеличения AUC рифабутин может быть показано снижение дозы рифабутин 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 (3,4-кратный, 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 ↑ Эритромицин	Ритонавир, применяемый в качестве фармакокинетического

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		усилителя нирматрелвира, 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 нирматрелвира, 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 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		деламанида с ритонавиром рекомендуется очень частый мониторинг ЭКГ в течение всего периода лечения деламанидом (см. 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 фузидовой кислоты, так и ритонавира, и поэтому оно противопоказано (см. раздел 4.3)
	Рифампицин	Рифампицин является сильным индуктором CYP3A4, и это может привести к уменьшению воздействия нирматрелвира/ритонавира и возможной потере вирусологического ответа. Одновременное применение рифампицина с нирматрелвиром/ритонавиром 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		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 нирматрелвира/ритонавира 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 повышение концентрации галоперидола, рисперидона и тиоридазина. Рекомендуется тщательный мониторинг терапевтических и побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов с антиретровирусными дозами ритонавира
	↑ Луразидон	Вследствие ингибирования CYP3A ритонавиром ожидается

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		повышение концентрации луразидона. Одновременный прием с луразидоном противопоказан (см. раздел 4.3)
	↑ Кветиапин	Ожидается, что из-за ингибирования CYP3A ритонавиром концентрация кветиапина возрастет. Одновременное применение нирматрелвира/ритонавира и кветиапина противопоказано, так как это может повысить токсичность кветиапина (см. раздел 4.3)
β ₂ -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 каналов	↑ Амлодипин ↑ Дилтиазем ↑ Нифедипин	Ритонавир, применяемый в качестве 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
Вазодилатирующие средства	↑ Бозентан	Одновременное применение бозентана и ритонавира может увеличить равновесную C _{max} и AUC бозентана
	↑ Риоцигуат	Концентрации в сыворотке могут повышаться из-за ингибирования CYP3A и P-gp ритонавиром. Одновременное применение риоцигуата с нирматрелвиром/ритонавиром не рекомендуется (см. ИМП риоцигуата)
Производные алкалоидов спорыньи	↑ Дигидроэрготамин ↑ Эргоновин ↑ Эрготамин ↑ Метилэргоновин	Одновременное применение ритонавира может привести к повышению концентрации производных алкалоидов спорыньи в плазме крови и

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		поэтому противопоказано (см. раздел 4.3)
Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта	↑ Цизаприд	Повышение концентрации цизаприда в плазме. Таким образом, увеличивается риск серьезных аритмий, и, следовательно, одновременное применение с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
Растительное лекарственное средство	Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Травяные препараты, содержащие зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), повышают риск снижения концентрации в плазме и ослабления клинических эффектов нирматрелвира и ритонавира, поэтому одновременное применение с нирматрелвиром/ритонавиром 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		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-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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		не только во время их совместного применения, но и после лечения. Для оценки межлекарственного взаимодействия необходима консультация клинических фармакологов при совместном применении данных препаратов (см. раздел 4.4)
Гиполипидемические средства	↑ Ломитапид	Ингибиторы СУР3А4 увеличивают экспозицию ломитапида, а сильные ингибиторы увеличивают экспозицию примерно в 27 раз. В связи с ингибированием ритонавиром СУР3А ожидается повышение концентрации ломитапида. Одновременное применение нирматрелвира/ритонавира с ломитапидом противопоказано (см. ИМП ломитапида и раздел 4.3)
Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5)	↑ Аванафил (13-кратный, 2,4-кратный)	Одновременное применение аванафила с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
	↑ Силденафил (11-кратный, 4-кратный)	Одновременное применение силденафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя нирматрелвира, должно быть осторожным, и ни в коем случае дозы силденафила не должны превышать 25 мг за 48 часов. Одновременное применение силденафила с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано пациентам с легочной артериальной гипертензией (см. раздел 4.3)
	↑ Тадалафил (124%, ↔)	Одновременное применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции с ритонавиром, принимаемым в качестве антиретровирусного средства или фармакокинетического усилителя нирматрелвира, должно

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		осуществляться с осторожностью в уменьшенных дозах не более 10 мг тадалафила каждые 72 часа с повышенным мониторингом за развитием побочных реакций
	↑ Варденафил (49-кратный, 13-кратный)	Одновременное применение варденафила с нирматрелвиром/ритонавиром противопоказано (см. раздел 4.3)
Седативные/снотворные средства	↑ Клоразепат ↑ Диазепам ↑ Эстазолам ↑ Флуразепам	Одновременное применение с ритонавиром может привести к повышению концентрации клоразепата, диазепам, эстазолама и флуразепам в плазме крови и поэтому противопоказано (см. раздел 4.3)
	↑ Пероральный и парентеральный мидазолам	Мидазолам интенсивно метаболизируется CYP3A4. Одновременное применение с нирматрелвиром/ритонавиром может вызвать значительное повышение концентрации мидазолама. Ожидается, что концентрация мидазолама в плазме будет значительно выше при пероральном приеме мидазолама. Таким образом, нирматрелвир/ритонавир не следует назначать одновременно с пероральным мидазоламом (см. раздел 4.3), в то время как следует соблюдать осторожность при одновременном применении нирматрелвира/ритонавира 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 нирматрелвир/ритонавир назначается совместно с парентеральным мидазоламом, это следует делать в отделении интенсивной терапии или в аналогичном учреждении, которое обеспечивает тщательный клинический мониторинг и соответствующее медикаментозное лечение в

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
		случае угнетения дыхания и/или продолжительной седации. Следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенно если вводится более одной дозы мидазолама
	↑ Триазолам (>20-кратный, 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 центральную нервную систему (ЦНС) действием. Повышенные концентрации норпетидина могут увеличить риск воздействия на ЦНС (например, судороги) (см. раздел 4.3)
	↑ Алпразолам (2,5-кратный, ↔)	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, принимаемый в качестве фармакокинетического усилителя нирматрелвира или антиретровирусного средства, ингибирует CYP3A, в результате чего ожидается повышение плазменных концентраций буспилона. При одновременном приеме буспилона 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C _{max})	Клинические комментарии
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 <i>in vitro</i> 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	Ингаляционные, инъекционные или интраназальные флутиказона пропионат, будесонид, триамцинолон	У пациентов, получавших ритонавир и ингаляционный или интраназальный флутиказона пропионат, сообщалось о системных эффектах 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

Класс лекарственного средства	Представитель класса лекарственных средств (изменение AUC, изменение C_{max})	Клинические комментарии
		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
	↑ 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 гормональная 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

Влияние других лекарственных средств на нирматрелвир

Одновременный прием нескольких пероральных доз итраконазола по 200 мг увеличивал значение AUC в период между введением доз (AUC_{tau}) и C_{max} нирматрелвира. Отношения

скорректированных средних геометрических (90% доверительный интервал (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 значение AUC от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) и C_{max} нирматрелвира. 90% ДИ AUC_{inf} и C_{max} нирматрелвира составили 44,50% (33,77%, 58,65%) и 56,82% (47,04%, 68,62%) соответственно после совместного введения нирматрелвира/ритонавира 300/100 мг с многократными пероральными дозами карбамазепина по сравнению с нирматрелвиром/ритонавиром, вводимыми отдельно.

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 АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Информацию о применении ритонавира при беременности и в период грудного вскармливания см. в инструкции по применению ритонавира.

При назначении лекарственного препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром женщинам с детородным потенциалом (в том числе в постменопаузе менее 2 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 (презерватив, колпачок и другие методы) во время лечения и до окончания одного полного менструального цикла после прекращения приема препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром.

Беременность

Данные по применению комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных женщин отсутствуют. Доклинические исследования нирматрелвира в комбинации с ритонавиром не проводились.

При проведении доклинических исследований нирматрелвира не было выявлено влияния различных доз препарата и ритонавира 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 и ритонавира примерно в 3 раза превышало воздействие у людей в рекомендуемой терапевтической дозе нирматрелвира и ритонавира без неблагоприятного воздействия на массу тела плода.

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 влиянии на выработку молока.

Грудное вскармливание следует прекратить на время лечения нирматрелвиром в комбинации с ритонавиром и на 7 дней после приема последней дозы препаратов.

Фертильность

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

Ни нирматрелвир, ни ритонавир не оказывали влияния на фертильность у крыс.

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

Клинических исследований, оценивающих влияние комбинированного применения нирматрелвира и ритонавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводилось.

Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции ниже указаны по классам органов и систем и частоте развития. Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции при приеме комбинации нирматрелвир + ритонавир

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Нарушение восприятия вкуса (дисгевзия) Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея Рвота

Нежелательные реакции при применении ритонавира

Информацию о нежелательных реакциях ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Перечисленные реакции, их тип, тяжесть и частота, соответствующие более высокой дозе ритонавира и более длительному применению у пациентов с данным заболеванием, могут не возникать при применении ритонавира в течение 5-дневной терапии совместно с препаратом АРПАКСЕЛ в дозировке 100 мг 2 раза в сутки.

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Нет данных о случаях передозировки лекарственных препаратов с комбинацией нирматрелвира и ритонавира.

Информацию о передозировке ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Лечение

В случае передозировки препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром лечение рекомендовано проводить на основе общих поддерживающих мер, включая мониторинг клинического состояния пациента. Специфического антидота при передозировке препарата АРПАКСЕЛ в комбинации с ритонавиром не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AE.

Механизм действия

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

Препарат АРПАКСЕЛ назначается совместно с ритонавиром, который действует в качестве фармакокинетического усилителя. Действие ритонавира как фармакокинетического усилителя основано на активности ритонавира как мощного ингибитора метаболизма, опосредованного изоферментом CYP3A. Ритонавир 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 EC₅₀ – 61,8 нМ и EC₉₀ – 181 нМ) после 3 дней воздействия препарата.

Противовирусная активность in vivo

Нирматрелвир обладал противовирусной активностью в культуре клеток (со значениями EC₅₀ в диапазоне наномолярных значений ниже в 3 раза или менее по сравнению с изолятом USA-WA1/2020) против изолятов SARS-CoV-2, принадлежащих 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

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-Mрго. 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-Mрго после 10 пассажей в культуре клеток. Значение этого для SARS-CoV-2 неизвестно.

Информацию о фармакодинамических свойствах ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

5.2. Фармакокинетические свойства

Поскольку нирматрелвир не показан к применению без ритонавира, у здоровых добровольцев была изучена фармакокинетика комбинации нирматрелвир + ритонавир. Ритонавир комбинировался с нирматрелвиром в качестве фармакокинетического усилителя, что приводило к повышению системных концентраций нирматрелвира. При повторном применении нирматрелвира + ритонавира в дозах 75 + 100 мг, 250 + 100 мг и 500 + 100 мг по 2 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.

Информацию о фармакокинетических свойствах ритонавира см. в инструкции по применению ритонавира.

Абсорбция

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

После однократного перорального приема комбинации нирматрелвир + ритонавир в дозе 300 + 100 мг среднегеометрические значения показателей C_{max} и AUC_{inf} ритонавира составили 0,36 мкг/мл и 3,60 мкг·ч/мл соответственно. Медиана T_{max} составила 3,98 часа. Среднеарифметическое значение терминального периода полувыведения составило 6,1 часа.

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 с момента приема лекарственного препарата до момента отбора последней пробы (AUC_{last}) по сравнению с приемом препарата натощак.

Распределение

Связывание нирматрелвира с белками в плазме крови человека составляет примерно 69%.

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 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. Применение нирматрелвира с

ритонавиром подавляет метаболизм нирматрелвира. В плазме крови только нирматрелвир обнаруживается в неизмененном виде. Небольшое количество окисленных метаболитов обнаруживалось в кале и моче.

Элиминация

При совместном приеме препаратов нирматрелвира и ритонавира основным путем выведения нирматрелвира была почечная экскреция нирматрелвира в неизмененном виде. Около 49,6 и 35,3% от принятой дозы нирматрелвира 300 мг выводится с мочой и с калом соответственно. В экскрементах наряду с неметаболизированным нирматрелвиром обнаруживалось небольшое количество метаболитов, образующихся в результате реакций гидролиза. При этом в плазме крови единственным количественно определяемым веществом был неизмененный нирматрелвир.

Особые группы пациентов

Фармакокинетические свойства комбинации нирматрелвир + ритонавир 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 $C_{\max}$ была выше на 38%, AUC – на 87%, а у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности – выше на 48 и 204% соответственно.

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.

Расовые и этнические группы

Системная экспозиция препарата и ритонавира 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, существует потенциал для сильных ингибиторов и индукторов для изменения фармакокинетики нирматрелвира.

Нирматрелвир не вызывает обратимого ингибирования CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 или CYP1A2 *in vitro* при добавлении 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 у нирматрелвира ингибировать MDR1, MATE1, OCT1 и OATP1B1 в клинически значимых концентрациях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика

АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1
(ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п. №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +375-17-336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(009247)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АРПАКСЕЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.