



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074

Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

18.10.2022 № 012-1094/22

На № _____ от _____

О данных по безопасности
лекарственного препарата
Нирматрелвир ПСК
(МНН – Нирматрелвир)

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ООО «ПСК Фарма» о данных по безопасности лекарственного препарата Нирматрелвир ПСК, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг.

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

Исх. № 532 от «12» августа 2022 г.

Информационное письмо
для специалистов в области здравоохранения об особенностях назначения
лекарственного препарата для медицинского применения и информировании
пациентов о лекарственном препарате Нирматрелвир ПСК, таблетки, покрытые
пленочной оболочкой, 150 мг, производства ООО «ПСК Фарма», Россия,
регистрационное удостоверение
ЛП-008288 от 29.06.2022

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «ПСК Фарма», Россия, выражает Вам свое почтение и просит внимательно ознакомиться с этим документом, а также с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Нирматрелвир ПСК перед назначением терапии. Официальная копия действующей инструкции опубликована на сайте Министерства здравоохранения РФ: www.grls.rosminzdrav.ru.

Ниже представлена информация о лекарственном препарате Нирматрелвир ПСК, о его показаниях к применению, эффективности, безопасности, а также о способах обращения в компанию ООО «ПСК Фарма в случае получения информации по безопасности препарата Нирматрелвир ПСК.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только под наблюдением врача.

Показания к применению препарата Нирматрелвир ПСК

Нирматрелвир ПСК (МНН: нирматрелвир), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, производства ООО «ПСК Фарма» (Россия), предназначен для «лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) легкого или среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелого течения (см. раздел «Особые указания» инструкции по медицинскому применению препарата Нирматрелвир ПСК) и не требующих дополнительной оксигенотерапии (в комбинации с низкой дозой ритонавира)».

Информация по эффективности препарата Нирматрелвир ПСК

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

Нирматрелвир ПСК назначается совместно с ритонавиром, который действует в качестве фармакокинетического усилителя. Ритонавир ингибирует СYP3А-опосредованный метаболизм нирматрелвира, приводя, тем самым, к увеличению концентрации нирматрелвира в плазме.

В конце 2021 г. сочетание нирматрелвир+ритонавир было разрешено к применению для лечения заболевания легкой и умеренной тяжести с положительным результатом прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2.

Клинические данные, подтверждающие эффективность и безопасность использования нирматрелвира в комбинации с ритонавиром для лечения взрослых пациентов с COVID-19, включают результаты многоцентрового рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования фазы 2/3 (исследование EPIC-HR). В данное клиническое исследование были рандомизированы 2246 взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания в тяжелую форму: 1120 пациентов получали нирматрелвир и ритонавир (группа нирматрелвира) и 1126 пациентов получали плацебо (группа плацебо). Пациенты получали препараты или плацебо каждые 12 часов в течение 5 дней. По результатам исследования в группе пациентов, которые начали получать нирматрелвир и ритонавир в течение 3 или 5 дней с появления симптомов COVID-19 было зафиксировано снижение относительного риска госпитализации, связанной с заболеванием, или смерти по любой причине соответственно на 89,1% и 87,8%. Лечение нирматрелвиром в комбинации с ритонавиром также было ассоциировано с дополнительным снижением вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на 5-й день в 10 раз по сравнению с плацебо.

Применение препарата Нирматрелвир ПСК возможно только под наблюдением врача.

Для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, у взрослых рекомендуется следующий режим дозирования:

– по 300 мг препарата Нирматрелвир ПСК (2 таблетки) перорально (внутри) два раза в сутки (каждые 12 часов);

– по 100 мг ритонавира перорально (внутри) с каждым приемом препарата Нирматрелвир ПСК, два раза в сутки (каждые 12 часов).

Таким образом, разовая доза составляет 300 мг нирматрелвира (препарат Нирматрелвир ПСК) + 100 мг ритонавира.

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

Продолжительность курса лечения – 5 суток.

Лечение лекарственным препаратом Нирматрелвир ПСК должно быть начато как можно раньше после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение 5 дней после появления первых симптомов заболевания.

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

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

Информация по безопасности препарата Нирматрелвир ПСК

Противопоказания к применению препарата Нирматрелвир ПСК

- Гиперчувствительность к ритонавиру, нирматрелвиру или любому другому компоненту лекарственного препарата Нирматрелвир ПСК;
- 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 активности СУРЗА и для которых повышенные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни реакциями;
- Лекарственные средства, являющиеся мощными индукторами СУРЗА, которые значительно снижают концентрации нирматрелвира/ритонавира в плазме крови, что может приводить к потере вирусологического ответа и возможному развитию резистентности;
- Прием препарата Нирматрелвир ПСК нельзя начинать сразу после прекращения терапии любым из следующих индукторов СУРЗА из-за длительного периода полувыведения недавно отмененного препарата (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкции по медицинскому применению препарата Нирматрелвир ПСК);

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

- альфа₁-адреноблокаторы – алфузозин;
- анальгетики – петидин, пироксикам, пропоксифен;
- антиангинальные средства – ранолазин;
- противоопухолевые средства – венетоклак, нератиниб;
- антиаритмические средства – амиодарон, бепридил, дронедазон, энкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин;
- антибиотики – фузидовая 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 (*Hypericum perforatum*);
- 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.

Препарат Нирматрелвир ПСК следует применять с осторожностью:

- Повышение печеночных трансаминаз.
- Гепатит.
- Печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью).
- Почечная недостаточность средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 60 мл/мин).
- 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 ритонавира в качестве фармакокинетического усилителя в течение 5-дневной терапии препаратом Нирматрелвир ПСК и в дозировке 100 мг 2 раза сутки).

– Совместное применение не рекомендуется с препаратами, перечисленными в разделах «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания» инструкции по медицинскому применению препарата Нирматрелвир ПСК).

Применение препарата Нирматрелвир ПСК при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста

Нет данных о применении нирматрелвира с ритонавиром у беременных женщин, чтобы представить информацию о риске неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата Нирматрелвир ПСК в комбинации с ритонавиром. Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения и в течение 7 дней после завершения лечения препаратом Нирматрелвир ПСК.

При назначении лекарственного препарата Нирматрелвир ПСК 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.

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 Нирматрелвир ПСК.

Беременность

Данные по применению комбинации нирматрелвира и ритонавира у беременных 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 свидетельствуют об отсутствии увеличения частоты врожденных пороков развития по сравнению с показателями, наблюдаемыми в общей популяции.

Данные исследований на животных, получавших ритонавир, показали репродуктивную токсичность. У крыс наблюдалось токсическое воздействие на развитие потомства (эмбриональная летальность, 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.

Период грудного вскармливания

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. 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 Нирматрелвир ПСК 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. раздел «Беременность» инструкции по медицинскому применению препарата Нирматрелвир ПСК).

Резюме нежелательных реакций при применении препарата Нирматрелвир ПСК

В ходе исследования EPIC-HR был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности комбинации нирматрелвира и ритонавира, по безопасности комбинация была сопоставима с плацебо. Согласно итоговым данным клинического исследования EPIC-HR, наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось при лечении комбинацией нирматрелвир и ритонавир были дисгевзия (5,6%), диарея (3,1%), головная боль

(1,4%) и рвота (1,1%).

Пациенты, получавшие комбинацию нирматрелвир и ритонавир, сообщали о меньшем количестве нежелательных явлений 3 или 4 степени, чем получавшие плацебо (4,1% против 8,3%), о меньшем количестве серьезных побочных эффектов (1,6% против 6,6%) и о меньшем количестве побочных эффектов, приводящих к прекращению приема препарата или плацебо (2,1% против 4,2%).

Краткое описание 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 были дисгевзия (5,6 %), диарея (3,1 %), головная боль (1,4 %) и рвота (1,1 %).

1. Перед назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению препарата Нирматрелвир ПСК.

2. Применение препарата Нирматрелвир ПСК возможно только под наблюдением врача.

3. Перед назначением препарата Нирматрелвир ПСК необходимо проинформировать пациентов о лекарственном средстве, об ожидаемой эффективности лечения, способах применения и дозах, возможных нежелательных реакциях, о необходимости исключения беременности и использования эффективных методов контрацепции, сообщении о любых нежелательных реакциях, возникших при применении препарата Нирматрелвир ПСК. Необходимо оценить наличие возможных противопоказаний к назначению препарата Нирматрелвир ПСК и уточнить наличие сопутствующих заболеваний у пациента.

4. Необходимо представлять в Росздравнадзор сообщения о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях и непредвиденных нежелательных реакциях при применении препарата Нирматрелвир ПСК, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата Нирматрелвир ПСК и выявленных на всех этапах обращения.

Просьба сообщать о нежелательных явлениях

Если Вам стало известно о развитии нежелательной реакции, об этом следует сообщить в компанию ООО «ПСК Фарма» по электронной почте pv@rusbiopharm.ru или по телефону горячей линии по эффективности и безопасности (24 часа) 8 (800) 234-16-99. Также информация о развитии нежелательной реакции может быть внесена в базу данных АИС «Фармаконадзор/Мониторинг КИ ЛС» Росздравнадзора. При отсутствии доступа в базу данных сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) по электронной почте npr@roszdravnadzor.gov.ru или по адресу 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Сообщения специалистов здравоохранения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат для медицинского применения Нирматрелвир ПСК имеют важное значение для анализа профиля безопасности лекарственного препарата и могут послужить основанием для внесения изменения в регистрационную документацию в установленном федеральным законом порядке.

С уважением,

Уполномоченное лицо по фармаконадзору
ООО «ПСК Фарма»



Ивлева Д.Е.

Исполнитель: Ивлева Д.Е.
Уполномоченное лицо
по фармаконадзору ООО «ПСК Фарма»
8 (499) 400-16-99, доб. 110
8 (800) 234-16-99 – горячая линия по
эффективности и безопасности ЛС, 24 часа
pv@rusbiopharm.ru