

## صحيفة الحقائق لمقدمي الرعاية الصحية: تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ لعقار باكسلوفيد™

عقار باكسلوفيد غير مصرح به إلا طوال مدة الإعلان بأن الظروف تبرر التصريح باستخدام عقار باكسلوفيد في حالات الطوارئ بموجب القسم 564(ب)(1) من القانون، القسم 360bb-3(ب)(1) من الباب 21 من مدونة القوانين الأمريكية، ما لم يتم إنهاء التصريح أو إلغاؤه قبل ذلك.

انظر صحيفة الحقائق الكاملة لمقدمي الرعاية الصحية لمعرفة مبررات الاستخدام في حالات الطوارئ للعقاقير أثناء جائحة كوفيد-19، ومعلومات حول البدائل المتاحة، ومعلومات إضافية حول كوفيد-19.

### الجرعة وطريقة الاستعمال

- عقار باكسلوفيد عبارة عن أقراص نيرماتيليفير معبأة مع أقراص ريتونافير. (2.1)
- يجب إعطاء نيرماتيليفير بالتزامن مع ريتونافير. (2.1)
- ابدأ العلاج بعقار باكسلوفيد في أقرب وقت ممكن بعد تشخيص الإصابة بكوفيد-19 وخلال 5 أيام من ظهور الأعراض. (2.1)
- تناول العقار عن طريق الفم مع الطعام أو بدونه. (2.1)
- الجرعة: 300 ملغ نيرماتيليفير (قرصان 150 ملغ) مع 100 ملغ ريتونافير (قرص واحد 100 ملغ)، مع تناول الأقراص الثلاثة معاً مرتين يوميًا لمدة 5 أيام. (2.1)
- تقليل الجرعة للقصور الكلوي المتوسط (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 30$  إلى  $>60$  مل/دقيقة): 150 ملغ نيرماتيليفير (قرص واحد 150 ملغ) مع 100 ملغ ريتونافير (قرص واحد 100 ملغ)، مع تناول القرصين معاً مرتين يوميًا لمدة 5 أيام. (2.2)
- لا يوصى باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي حاد (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $<30$  مل/دقيقة). (2.2، 8.6)
- لا يُنصح باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد (الفئة C من Child-Pugh). (2.3، 8.7)

### أشكال الجرعات وتركيزاتها

- الأقراص: نيرماتيليفير 150 ملغ (3)
- الأقراص: ريتونافير 100 ملغ (3)

### موانع الاستعمال

- تاريخ من تفاعلات فرط الحساسية المهمة سريريًا للمواد الفعالة (نيرماتيليفير أو ريتونافير) أو أي مكونات أخرى. (4)
- الاستخدام المتزامن مع العقاقير التي تعتمد بشكل كبير على CYP3A للتصفية والتي ترتبط التكريرات المرتفعة منها برود فعل خطيرة و/أو مهددة للحياة. (4، 7.3)
- الاستخدام المتزامن مع محفزات A3CYP القوية حيث قد ترتبط تركيزات بلازما نيرماتيليفير أو ريتونافير المنخفضة بشكل كبير باحتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية والمقاومة المحتملة. (4)

### تحذيرات واحتياطات

- قد يؤدي الاستخدام المتزامن لعقار باكسلوفيد وبعض العقاقير الأخرى إلى تفاعلات دوائية خطيرة محتملة. راجع معلومات الوصفة الطبية الكاملة قبل العلاج وأثناءه لمعرفة التفاعلات الدوائية المحتملة. (5.1، 7)
- تفاعلات فرط الحساسية: تم الإبلاغ عن التآق وتفاعلات فرط الحساسية مع عقار باكسلوفيد. إذا ظهرت علامات وأعراض ردود فعل خطيرة أو تآق خطيرة سريريًا، فأوقف فوراً استخدام عقار باكسلوفيد وابدأ في استخدام الأدوية المناسبة و/أو الرعاية الداعمة. (5.2)
- السُمية الكبدية: حدثت ارتفاعات في ناقلات الأمين الكبدية، والتهاب الكبد السريري، واليرقان لدى مرضى يتلقون ريتونافير. (5.3)
- مقاومة عقار HIV-1: قد يؤدي استخدام عقار باكسلوفيد إلى خطر تطوير مقاومة لمثبطات بروتياز HIV-1 لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) لدى الأشخاص الذين يعانون من عدوى فيروس HIV-1 غير الخاضعة للتحكم أو الذين لم يتم تشخيصهم. (5.4)

### ردود الفعل العكسية

كانت الآثار العكسية (فروق الحدوث بين المشاركين  $\leq 1\%$  و $\leq 5\%$  هي خلل التنوق، والإسهال، وارتفاع ضغط الدم، والالتهاب العضلي). (6.1)

يجب عليك أنت أو من ينوب عنك الإبلاغ عن جميع الأحداث العكسية الخطيرة أو أخطاء الدواء التي يُحتمل أن تكون مرتبطة بعقار باكسلوفيد (1) عن طريق تقديم نموذج FDA 3500 عبر الإنترنت، أو (2) عن طريق تنزيل هذا النموذج ثم إرساله عبر البريد أو الفاكس، أو (3) التواصل مع إدارة الغذاء والدواء على الرقم 1-800-FDA-1088 لطلب هذا النموذج. يُرجى أيضاً تقديم نسخة من هذا النموذج إلى شركة فايزر على رقم الفاكس: 1-866-635-8337. (6.4)

### التفاعلات الدوائية

يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن لعقار باكسلوفيد إلى تغيير تركيزات البلازما للعقاقير الأخرى، وقد يؤدي استخدام عقاقير أخرى إلى تغيير تركيزات البلازما لعقار باكسلوفيد. ضع في اعتبارك احتمال حدوث تفاعلات دوائية قبل العلاج بعقار باكسلوفيد وأثناءه، وراجع الأدوية المصاحبة أثناء العلاج بعقار باكسلوفيد. (2.4، 4، 5.1، 7، 12.3)

انظر صحيفة الحقائق للمرضى والآباء ومقدمي الرعاية.

أبرز نقاط تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ (EUA)

لا تتضمن أبرز نقاط EUA جميع المعلومات اللازمة لاستخدام باكسلوفيد™ بموجب EUA. انظر صحيفة الحقائق الكاملة لمقدمي الرعاية الصحية الخاصة بعقار باكسلوفيد.

باكسلوفيد (أقراص نيرماتيليفير؛ أقراص ريتونافير)، معبأة بشكل مشترك للاستخدام عن طريق الفم التاريخ الأصلي لتصريح الاستخدام في حالات الطوارئ: 2021/12 تاريخ ترخيص الاستخدام في حالات الطوارئ المنقح: 2022/09

### التغييرات الرئيسية الأخيرة

- التحذيرات والاحتياطات (5.2، 17): مراجعة تفاعلات فرط الحساسية لعقار باكسلوفيد بما في ذلك التآق
- 2022/09 ردود الفعل العكسية (6.2): إضافة ردود فعل عكسية جديدة
- الأحياء الدقيقة (12.4): إضافة متغيرات أو ميكرون الفرعية، داخل الجسم الحي، وبيانات المقاومة 2022/09
- التدخلات الدوائية (7.3): إضافة تفاعلات دوائية جديدة
- 2022/08 تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ (1): إضافة إرشادات وصف الدواء التي يقدمها الصيدلي
- 2022/06 موانع الاستعمال (4): إضافة عقاقير جديدة ممنوعة الاستعمال
- 2022/06 الأحياء الدقيقة (12.4): إضافة ارتداد فيروسي للحمض النووي الريبوزي
- كيفية التوزيع/التخزين والمناولة (16، 17): إضافة عبوة جرعة نيرماتيليفير
- 150 ملغ/ريتونافير 100 ملغ
- 2022/04 التفاعلات الدوائية (7.3، 12.3): إضافة تفاعلات دوائية جديدة

### تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ لعقار باكسلوفيد

أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ لاستخدام باكسلوفيد غير المعتمد في حالات الطوارئ والذي يتضمن نيرماتيليفير، مثبط بروتياز رئيسي لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (M<sup>Pro</sup>): يُشار إليه أيضاً باسم 3CLpro أو nsp5)، وريتونافير، مثبط للبروتياز HIV-1 ومثبط CYP3A، لعلاج مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) الخفيف إلى المتوسط لدى المرضى البالغين والأطفال (الذين يبلغون 12 عامًا أو أكبر ويزنون 40 كجم على الأقل) ولديهم نتائج اختبار إيجابية لاختبار فيروسي مباشر لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (2-SARS-CoV)، والذين هم في خطر كبير للتقدم إلى كوفيد-19 الشديد، بما في ذلك دخول المستشفى أو الوفاة.

### قيود الاستخدام المصرح به

- عقار باكسلوفيد غير مصرح به لبدء العلاج للمرضى الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 الشديد أو الحرج.
- عقار باكسلوفيد غير مصرح به كوقاية قبل التعرض أو بعد التعرض للوقاية من كوفيد-19.
- عقار باكسلوفيد غير مصرح باستخدامه لمدة تزيد عن 5 أيام متتالية.

يمكن وصف عقار باكسلوفيد لأحد المرضى من قِبل الأطباء، والممرضات الممارسات المتكدمات المسجلات، ومساعدي الأطباء المرخص لهم أو المصرح لهم بموجب قانون الولاية بوصف عقاقير.

يمكن أيضاً وصف عقار باكسلوفيد لأحد المرضى من قِبل صيدلي مرخص من قبل الولاية في الحالات التالية:

- توفر معلومات كافية، على سبيل المثال من خلال الوصول إلى السجلات الصحية التي يقل عمرها عن 12 شهراً أو التشاور مع مقدم الرعاية الصحية في حال وجود علاقة وطيدة بين مقدم الرعاية وأحد المرضى، لتقييم وظائف الكلى والكبد؛ و
- توفر معلومات كافية، على سبيل المثال من خلال الوصول إلى السجلات الصحية، أو إبلاغ المريض عن التاريخ الطبي، أو التشاور مع مقدم الرعاية الصحية في حال وجود علاقة وطيدة بين مقدم الرعاية وأحد المرضى، للحصول على قائمة شاملة بالأدوية (الموصوفة وغير الموصوفة) التي يأخذها المريض لتقييم التداخل الدوائي المحتمل.

يجب على الصيدلي المرخص من الولاية إحالة أحد المرضى للتقييم السريري (على سبيل المثال، الرعاية الصحية عن بُعد، الزيارة الشخصية) مع طبيب، أو ممرضة ممارسة متقدمة مسجلة، أو مساعد طبيب مرخص أو مصرح له بموجب قانون الولاية بوصف العقاقير، إذا كان أي مما يلي ينطبق:

- لا تتوفر معلومات كافية لتقييم وظائف الكلى والكبد.
- لا تتوفر معلومات كافية لتقييم أي تداخل دوائي محتمل.
- هناك حاجة إلى تعديل الأدوية الأخرى بسبب التداخل الدوائي المحتمل.
- لا يُعد عقار باكسلوفيد خياراً علاجياً مناسباً بناءً على صحيفة الحقائق المعتمدة لمقدمي الرعاية الصحية أو بسبب التداخلات الدوائية المحتملة والتي لن يكون من الممكن مراقبتها على النحو الموصى به.

لم يُعتمد عقار باكسلوفيد لأي استخدام، بما في ذلك استخدامه كعلاج لكوفيد-19. (1)

## جدول المحتويات\*

1	تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ	8.1	الحمل
2	الجرعة وطريقة الاستعمال	8.2	الرضاعة
2.1	جرعة استعمال عقار باكسلوفيد في حالات الطوارئ	8.3	الإناث والذكور ذوو القدرة على الإنجاب
2.2	معلومات مهمة عن الجرعات لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي	8.4	الاستخدام لدى الأطفال
2.3	الاستخدام لدى المرضى المصابين بقصور كلبي	8.5	الاستخدام لدى المسنين
2.4	التفاعلات الدوائية المهمة مع عقار باكسلوفيد	8.6	القصور الكلوي
3	أشكال الجرعات وتركيزاتها	8.7	القصور الكلبي
4	موانع الاستعمال	10	الجرعة الزائدة
5	تحذيرات واحتياطات	11	الوصف
5.1	خطر ردود الفعل العكسية الخطيرة بسبب التفاعلات الدوائية	12	الصيدلة السريرية
5.2	تفاعلات فرط الحساسية	12.1	آلية العمل
5.3	السُمية الكلبيية	12.3	الحرائك الدوائية
5.4	خطر تطوّر مقاومة HIV-1	12.4	علم الأحياء الدقيقة
6	ردود الفعل العكسية	13	علم السموم غير السريري
6.1	ردود الفعل العكسية من الدراسات السريرية	13.1	التسردن، الطفرات، ضعف الخصوبة
6.2	تجربة ما بعد التصريح	13.2	علم السموم الحيواني و/أو علم الصيدلة
6.4	الإبلاغ المطلوب عن الآثار العكسية الخطيرة وأخطاء الأدوية	14	الدراسات السريرية
6.5	متطلبات الإبلاغ الأخرى	14.1	الفعالية على المشاركين المعرضين لخطر مرتفع من التطور إلى مرض كوفيد-19 الشديد
7	التفاعلات الدوائية	16	كيفية التوريد/التخزين والمناولة
7.1	احتمالية تأثير عقار باكسلوفيد على العقاقير الأخرى	17	معلومات استشارة المريض
7.2	احتمالية تأثير العقاقير الأخرى على عقار باكسلوفيد	18	معلومات الشركة المصنعة
7.3	التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة		
8	الاستعمال لفئات معينة		

\* الأقسام أو الأقسام الفرعية المحذوفة من تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ غير مدرجة.

أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) تصريحاً للاستخدام في حالات الطوارئ (EUA) لاستخدام عقار باكسلوفيد غير المعتمد في حالات الطوارئ لعلاج مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) الخفيف إلى المتوسط لدى المرضى البالغين والأطفال (الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً أو أكبر والذين يزنون 40 كجم على الأقل) ولديهم نتائج إيجابية لاختبار فيروسي مباشر لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2)، والذين هم في خطر كبير للتقدم إلى كوفيد-19 الشديد، بما في ذلك دخول المستشفى أو الوفاة.

#### قيود الاستخدام المصرح به

- عقار باكسلوفيد غير مصرح به لبدء العلاج للمرضى الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 الشديد أو الحرج [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.1)].<sup>2</sup>
- عقار باكسلوفيد غير مصرح باستخدامه كوقاية قبل التعرض أو بعد التعرض للوقاية من كوفيد-19.
- عقار باكسلوفيد غير مصرح باستخدامه لمدة تزيد عن 5 أيام متتالية.

يمكن وصف عقار باكسلوفيد لأحد المرضى من قِبل الأطباء، والممرضات الممارسات المتقدّمت المسجلات، ومساعدى الأطباء المرخص لهم أو المصرح لهم بموجب قانون الولاية بوصف عقاقير.

يمكن أيضاً وصف عقار باكسلوفيد لأحد المرضى من قِبل صيدلي مرخص من قِبل الولاية في الحالات التالية:

- توفر معلومات كافية، على سبيل المثال من خلال الوصول إلى السجلات الصحية التي يقل عمرها عن 12 شهراً أو التشاور مع مقدم الرعاية الصحية في حال وجود علاقة وطيدة بين مقدّم الرعاية وأحد المرضى، لتقييم وظائف الكلى والكبد؛ و
- تتوفر معلومات كافية، على سبيل المثال من خلال الوصول إلى السجلات الصحية، أو إبلاغ المريض عن التاريخ الطبي، أو التشاور مع مقدّم الرعاية الصحية في حال وجود علاقة وطيدة بين مقدم الرعاية وأحد المرضى، للحصول على قائمة شاملة بالأدوية (الموصوفة وغير الموصوفة) التي يأخذها المريض لتقييم التداخل الدوائي المحتمل.

يجب على الصيدلي المرخص من الولاية إحالة أحد المرضى للتقييم السريري (على سبيل المثال، الرعاية الصحية عن بُعد، الزيارة الشخصية) مع طبيب، أو ممرضة ممارسة متقدمة مسجلة، أو مساعد طبي مرخص أو مصرح له بموجب قانون الولاية بوصف العقاقير، إذا كان أي مما يلي ينطبق:

- لا تتوفر معلومات كافية لتقييم وظائف الكلى والكبد.
- لا تتوفر معلومات كافية لتقييم أي تداخل دوائي محتمل.
- هناك حاجة إلى تعديل الأدوية الأخرى بسبب التداخل الدوائي المحتمل.
- لا يُعدّ عقار باكسلوفيد خياراً علاجياً مناسباً بناءً على صحيفة الحقائق المعتمدة لمقدمي الرعاية الصحية أو بسبب التداخلات الدوائية المحتملة والتي لن يكون من الممكن مراقبتها على النحو الموصى به.

لم يُعتمد عقار باكسلوفيد لأي استخدام، بما في ذلك استخدامه لعلاج كوفيد-19.

عقار باكسلوفيد غير مصرح به إلا طوال مدة الإعلان بأن الظروف تبرر التصريح باستخدام عقار باكسلوفيد في حالات الطوارئ بموجب القسم 564(ب)(1) من القانون، القسم 360bbb-3(ب)(1) من الباب 21 من مدونة القوانين الأمريكية، ما لم يتم إنهاء التصريح أو إلغاؤه قبل ذلك.

1 للحصول على معلومات حول الحالات الطبية والعوامل المرتبطة بزيادة خطر التفاقم إلى كوفيد-19 الحاد، راجع الموقع الإلكتروني لمراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC) على الموقع الإلكتروني: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/clinical/care-clinical/underlying-conditions.html>. يجب على مقدمي الرعاية الصحية النظر في المخاطر والفوائد لكل مريض على حدة.

2 يمكن للمرضى الذين يحتاجون إلى دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 الشديد أو الحرج بعد بدء العلاج بعقار باكسلوفيد إكمال دورة العلاج الكاملة لمدة 5 أيام وفقاً لتقدير مقدم الرعاية الصحية.

يوجد حاليًا نقاش لكوفيد-19 بسبب فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة، فيروس كورونا المستجد. أعلن وزير الصحة والخدمات الإنسانية (HHS) ما يلي:

- توجد حالة طوارئ صحية عامة متعلقة بفيروس كوفيد-19 منذ 27 يناير 2020.
- هناك ظروف تبرر التصريح بالاستخدام في حالات الطوارئ للعقاقير والمنتجات البيولوجية خلال جائحة كوفيد-19 (إعلان 27 مارس 2020).

تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ (EUA) هو تصريح من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاستخدام في حالات الطوارئ لمنتج غير معتمد أو للاستخدام غير المعتمد لمنتج معتمد (أي، عقار أو منتج بيولوجي أو جهاز) في الولايات المتحدة في ظل ظروف معينة بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، عندما يعلن وزير الصحة والخدمات الإنسانية أن هناك حالة طوارئ صحية عامة تؤثر على الأمن القومي أو صحة وأمن مواطني الولايات المتحدة الذين يعيشون في الخارج، والتي تتضمن عاملاً (عوامل) بيولوجيًا أو مرضًا أو حالة يمكن أن تُعزى إلى هذا العامل (العوامل). تتضمن معايير إصدار تصريح استخدام في حالات الطوارئ ما يلي:

- يمكن أن يتسبب العامل (العوامل) البيولوجي في مرض أو حالة خطيرة أو مهددة للحياة؛
- استنادًا إلى إجمالي الأدلة العلمية المتاحة (بما في ذلك البيانات المستمدة من التجارب السريرية الكافية والخاضعة للمراقبة بشكل جيد، إذا كانت متاحة)، من المعقول الاعتقاد بأن
  - المنتج قد يكون فعالاً في تشخيص أو علاج أو الوقاية من المرض أو الحالة الخطيرة أو المهددة للحياة؛ و
  - الفوائد المعروفة والمحتملة للمنتج - عند استخدامه للتشخيص أو الوقاية أو العلاج لهذا المرض أو الحالة - تفوق المخاطر المعروفة والمحتملة للمنتج، مع الأخذ في الاعتبار التهديد المادي الذي يشكله العامل (العوامل) البيولوجي؛
- لا يوجد بديل كافٍ، ومعتمد، و متاح للمنتج لتشخيص، أو الوقاية من، أو علاج المرض أو الحالة الخطيرة أو المهددة للحياة.

#### المعلومات المتعلقة بالبدائل المتاحة لتصريح الاستخدام في حالات الطوارئ

عقار فيكلوري (ريمديسيفير) مُعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج كوفيد-19 لدى المرضى البالغين والأطفال (الذين يبلغون من العمر 12 عامًا أو أكبر ويزنون 40 كجم على الأقل) ولديهم نتائج إيجابية لاختبار فيروسي مباشر لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2)، ولم يدخلوا المستشفى ولديهم كوفيد-19 من خفيف إلى معتدل، والذين هم في خطر كبير للتقدم إلى كوفيد-19 الشديد، بما في ذلك دخول المستشفى أو الوفاة. يُعطى عقار فيكلوري عن طريق التسريب الوريدي لمدة علاج إجمالي تبلغ 3 أيام.

على الرغم من أن فيكلوري هو علاج بديل معتمد لكوفيد-19 الخفيف إلى المعتدل لدى المرضى البالغين والأطفال (الذين يبلغون من العمر 12 عامًا أو أكبر ويزنون 40 كجم على الأقل) ولديهم نتائج إيجابية لاختبار فيروسي مباشر لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2)، والذين هم في خطر كبير للتقدم إلى كوفيد-19 الشديد، بما في ذلك دخول المستشفى أو الوفاة، إلا إن إدارة الغذاء والدواء لا تعتبر فيكلوري بديلاً مناسباً لعقار باكسلوفيد لهذا الاستخدام المصرح به لأنه قد لا يكون ممكنًا أو عمليًا لبعض المرضى (على سبيل المثال، يتطلب التسريب الوريدي يوميًا لمدة 3 أيام).

توجد علاجات أخرى مصرح بها حاليًا لنفس استخدام عقار باكسلوفيد. للحصول على معلومات إضافية حول جميع المنتجات المصرح بها لعلاج كوفيد-19 أو الوقاية منه، يُرجى زيارة <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

للحصول على معلومات حول الدراسات السريرية التي تختبر استخدام عقار باكسلوفيد لكوفيد-19، يُرجى الاطلاع على [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## 2 الجرعة وطريقة الاستعمال

### 2.1 جرعة استعمال عقار باكسلوفيد في حالات الطوارئ

عقار باكسلوفيد عبارة عن أقراص نيرماتريلفير معبأة مع أقراص ريتونافير.

يجب إعطاء نيرماتريلفير بالتزامن مع ريتونافير. قد يؤدي الفشل في إعطاء نيرماتريلفير بالتزامن مع ريتونافير بشكل صحيح إلى ظهور مستويات غير كافية من نيرماتريلفير في البلازما لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب.

جرعة عقار باكسلوفيد هي 300 ملغ نيرماتريلفير (قرصان 150 ملغ) مع 100 ملغ ريتونافير (قرص واحد 100 ملغ) مع تناول الأقراص الثلاثة معاً عن طريق الفم مرتين يومياً لمدة 5 أيام. يجب أن تحدد الوصفات الطبية الجرعة الرقمية من كل مادة فعالة داخل عقار باكسلوفيد. يُعد إكمال دورة العلاج الكاملة التي تستمر لمدة 5 أيام والعزل المستمر وفقاً لتوصيات الصحة العامة أمراً مهماً لتحقيق أقصى قدر من التصفية الفيروسية والحد من انتقال فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة.

يجب بدء دورة العلاج بعقار باكسلوفيد لمدة 5 أيام في أقرب وقت ممكن بعد تشخيص الإصابة بكوفيد-19، وخلال 5 أيام من ظهور الأعراض. إذا احتاج المريض إلى دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 الشديد أو الحرج بعد بدء العلاج بعقار باكسلوفيد، فينبغي على المريض إكمال دورة العلاج الكاملة لمدة 5 أيام وفقاً لتقدير مقدم الرعاية الصحية.

إذا فوّت المريض جرعة من عقار باكسلوفيد خلال 8 ساعات من الوقت المعتاد لتناولها، فيجب عليه تناولها في أقرب وقت ممكن واستئناف جدول الجرعات المعتاد. إذا فوّت المريض جرعة لأكثر من 8 ساعات، فيجب ألا يأخذ الجرعة الفائتة وأن يأخذ بدلاً من ذلك الجرعة التالية في الوقت المحدد بانتظام. ممنوع على المريض مضاعفة الجرعة لتعويض جرعة فائتة.

يمكن تناول عقار باكسلوفيد (كلّ من أقراص نيرماتريلفير وريتونافير) مع الطعام أو بدونه [انظر علم الصيدلة السريري (12.3)]. يجب ابتلاع الأقراص كاملة وعدم مضغها أو كسرها أو سحقها.

## 2.2 معلومات مهمة عن الجرعات لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي

لا حاجة لتعديل الجرعة للمرضى المصابين بقصور كلوي خفيف (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 60$  إلى  $> 90$  مل/دقيقة). بالنسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي متوسط (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 30$  إلى  $> 60$  مل/دقيقة)، جرعة عقار باكسلوفيد هي 150 ملغ نيرماتريلفير و100 ملغ ريتونافير مرتين يومياً لمدة 5 أيام [انظر كيفية التوريد/التخزين والمناولة (16)]. يجب أن تحدد الوصفات الطبية الجرعة الرقمية من كل مادة فعالة داخل عقار باكسلوفيد. يجب على مقدمي الرعاية تقديم المشورة للمرضى بشأن تعليمات الجرعات الكلوية [انظر معلومات استشارة المريض (17)].

لا يُنصح باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $> 30$  مل/دقيقة) حتى يتوفر المزيد من البيانات؛ لم تحدد الجرعة المناسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد [انظر الاستعمال لفئات معينة (8.6)] وعلم الصيدلة السريري (12.3)].

## 2.3 الاستخدام لدى المرضى المصابين بقصور كبدي

لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى المصابين بقصور كبدي خفيف (الفئة A من Child-Pugh) أو متوسط (الفئة B من Child-Pugh). لا تتوفر بيانات حول الحرائك الدوائية أو السلامة المتعلقة باستخدام نيرماتريلفير أو ريتونافير للمشاركين المصابين بقصور كبدي حاد (الفئة C من تصنيف تشايلد بو)؛ لذلك، لا يوصى باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كبدي حاد [انظر الاستعمال لفئات معينة (8.7)].

## 2.4 التفاعلات الدوائية المهمة مع عقار باكسلوفيد

راجع الأقسام الأخرى من صحيفة الحقائق للتعرف على التفاعلات الدوائية المهمة مع عقار باكسلوفيد. العقاقير التي تتداخل مع غيرها المدرجة في صحيفة الحقائق هي دليل ولا تعتبر قائمة شاملة بجميع العقاقير المحتملة التي قد تتفاعل مع عقار باكسلوفيد. يجب على مقدم الرعاية الصحية استشارة الموارد المناسبة الأخرى مثل معلومات وصف الدواء المتفاعل للحصول على معلومات شاملة حول الجرعات أو المراقبة مع الاستخدام المتزامن لمثبط CYP3A قوي مثل ريتونافير. ضع في اعتبارك احتمال حدوث تفاعلات بين العقاقير قبل العلاج بعقار باكسلوفيد وأثناءه وراجع الأدوية المصاحبة أثناء العلاج بعقار باكسلوفيد [انظر موانع الاستعمال (4)، وتحذيرات واحتياطات (5.1)، والتفاعلات الدوائية (7)].

لا يلزم تعديل الجرعة عند تناوله بالتزامن مع منتجات أخرى تحتوي على ريتونافير أو كوبيسيستات.

يجب على المرضى الذين يستخدمون نظم HIV أو HCV تحتوي على ريتونافير أو كوبيسيستات مواصلة علاجهم كما هو موضح.

### 3 أشكال الجرعات وتركيزاتها

عقار باكسلوفيد عبارة عن أقراص نيرماتريلفير معبأة مع أقراص ريتونافير.

- يتم توفير نيرماتريلفير في شكل أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". يحتوي كل قرص على 150 ملغ نيرماتريلفير.
- يتم توفير ريتونافير في شكل أقراص مغلفة بيضاء اللون أو شاحبة البياض، محددة بشكل فريد باللون والشكل والنقش //نظر كيفية التوريد/التخزين والمناولة (16)::. يحتوي كل قرص على 100 ملغ ريتونافير.

### 4 موانع الاستعمال

يُمنع استعمال عقار باكسلوفيد للمرضى الذين لديهم تاريخ من ردود فعل فرط الحساسية المهمة سريريًا [على سبيل المثال، تقشر الأنسجة المتמותة البشرية التسمي (TEN) أو متلازمة ستيفنز جونسون] لمواده الفعالة (نيرماتريلفير أو ريتونافير) أو أي مكونات أخرى للمنتج.

العقاقير المدرجة في هذا القسم عبارة عن دليل ولا تعتبر قائمة شاملة بجميع العقاقير المحتملة التي قد تتفاعل مع عقار باكسلوفيد. يجب على مقدم الرعاية الصحية استشارة الموارد المناسبة الأخرى مثل معلومات وصف الدواء المتفاعل للحصول على معلومات شاملة حول الجرعات أو المراقبة مع الاستخدام المتزامن لمثبط CYP3A قوي مثل ريتونافير.

يُمنع استعمال عقار باكسلوفيد مع العقاقير التي تعتمد اعتمادًا كبيرًا على CYP3A للتصفية والتي ترتبط التركيزات المرتفعة منها بردود فعل خطيرة و/أو مهددة للحياة //انظر التفاعلات الدوائية (7.3)::

- مناهض المستقبل الأدرينية ألفا<sub>1</sub>: ألفوزوسين
- مضاد الذبحة: رانولازين
- مضادات اضطراب النظم: أميودارون، درونيدارون، فليكاينيد، بروفاينون، كينيدين
- مضاد النقرس: كولشييسين
- مضادات الأدهان: لورازيدون، بيموزيد
- عوامل تضخم البروستاتا الحميد: سيلودوسين
- عوامل القلب والأوعية الدموية: إبليرينون، إيفارادين
- مشتقات الإرغوت: ديهيدروإرغوتامين، إرغوتامين، ميثيل إرغونوفين
- مثبطات مختزلة HMG-CoA: لوفاستاتين، سيمفاستاتين
- مثبطات المناعة: فوكلوسبورين
- مثبط بروتين نقل الدهون الثلاثية الميكروسومي: لوميثابيد
- أدوية الصداع النصفي: الإلتربتان، أوبروجيبانت
- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية: فينيرينون
- مضادات الأفيون: نالكسيجول
- مثبط PDE5: سيلدينافيل (Revatio®) عند استخدامه لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي (PAH)
- المهدي/المسكنات: تريازولام، ميدازولام فموي
- ناهض مستقبلات السيروتونين 1A/مضاد مستقبلات السيروتونين 2A: فليبانسيرين
- مضادات مستقبلات فاسوبريسين: تولفابتان

يُمنع الاستعمال المتزامن لعقار باكسلوفيد مع العقاقير التي تعتبر محفزات CYP3A قوية حيث قد ترتبط تركيزات بلازما نيرماتريلفير أو ريتونافير المنخفضة بشكل كبير باحتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية والمقاومة المحتملة. لا يمكن بدء عقار باكسلوفيد فورًا بعد إيقاف أي من الأدوية التالية بسبب تأخر تعويض محفز CYP3A الذي توقف مؤخرًا //انظر التفاعلات الدوائية (7.3)::

- العقاقير المضادة للسرطان: أبالوتاميد
- مضاد الاختلاج: كاربامازيبين، فينوباربيتال، بريميدون، فينيتوين
- معززات منظم موصلية التليف الكيسي عبر الغشاء: لوماكافتور/إيفاكافتور
- مضادات الجراثيم: ريفامبين

- المنتجات العشبية: نبتة القديس جون (العرن المثقوب)

## 5 تحذيرات واحتياطات

البيانات السريرية المتاحة عن عقار باكسلوفيد محدودة. وقد تحدث آثار عكسية غير متوقعة وخطيرة لم يتم الإبلاغ عنها سابقًا عند استخدام عقار باكسلوفيد.

### 5.1 خطر ردود الفعل العكسية الخطيرة بسبب التفاعلات الدوائية

قد يؤدي بدء عقار باكسلوفيد، وهو مثبط CYP3A، لدى المرضى الذين يتلقون أدوية يتم تأييضها بواسطة CYP3A أو بدء أدوية يتم تأييضها بواسطة CYP3A لدى المرضى الذين يتلقون عقار باكسلوفيد بالفعل، إلى زيادة تركيزات الأدوية التي يتم تأييضها بواسطة CYP3A في البلازما.

قد يؤدي بدء الأدوية التي تثبط أو تحفز CYP3A إلى زيادة أو تقليل تركيزات عقار باكسلوفيد، على التوالي.

قد تؤدي هذه التفاعلات إلى:

- ردود فعل عكسية مهمة سريريًا، من المحتمل أن تؤدي إلى أحداث شديدة، أو مهددة للحياة، أو مميتة من التعرض الأكبر للأدوية المصاحبة.
- ردود فعل عكسية مهمة سريريًا من التعرض الأكبر لعقار باكسلوفيد.
- فقدان التأثير العلاجي لعقار باكسلوفيد واحتمال ظهور مقاومة فيروسية.

انظر الجدول 1 للتعرف على التفاعلات الدوائية المهمة سريريًا، بما في ذلك العقاقير الممنوع استعمالها. العقاقير المدرجة في الجدول 1 هي دليل ولا تعتبر قائمة شاملة لجميع العقاقير المحتملة التي قد تتفاعل مع عقار باكسلوفيد. ضع في اعتبارك احتمال حدوث تداخلات دوائية قبل العلاج بعقار باكسلوفيد وأثناء العلاج به؛ راجع الأدوية المصاحبة أثناء العلاج بعقار باكسلوفيد وراقب ردود الفعل العكسية المرتبطة بالأدوية المصاحبة [انظر موانع الاستعمال (4) والتداخلات الدوائية (7)].

### 5.2 تفاعلات فرط الحساسية

تم الإبلاغ عن التآق وتفاعلات فرط الحساسية مع عقار باكسلوفيد [انظر ردود الفعل العكسية (6.2)]. تم الإبلاغ عن حالات تقشر الأنسجة المتموتة البشروية التسممي، ومتلازمة ستيفنز جونسون مع ريتونافير، وهو أحد مكونات عقار باكسلوفيد (راجع معلومات وصف نورفير). إذا ظهرت علامات وأعراض ردود فعل فرط حساسية أو تآق خطيرة سريريًا، فأوقف فورًا استخدام عقار باكسلوفيد وابدأ في استخدام الأدوية المناسبة و/أو الرعاية الداعمة.

### 5.3 السمية الكبدية

حدثت ارتفاعات في ناقلات الأمين الكبدية، والتهاب الكبد السريري، واليرقان لدى مرضى يتلقون ريتونافير. لذلك، يجب توخي الحذر عند إعطاء عقار باكسلوفيد للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الموجودة مسبقًا، أو اضطرابات إنزيمات الكبد، أو التهاب الكبد.

### 5.4 خطر تطور مقاومة HIV-1

نظرًا لأنه يتم إعطاء نيرماتريلفير بالتزامن مع ريتونافير، فقد يكون هناك خطر تطوير مقاومة HIV-1 لمثبطات بروتياز HIV لدى الأشخاص الذين يعانون من عدوى فيروس HIV-1 غير الخاضعة للتحكم أو التي لم يتم تشخيصها [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.4)، وموانع الاستعمال (4)، والتفاعلات الدوائية (7)].

## 6.1 ردود الفعل العكسية من الدراسات السريرية

لوحظت ردود الفعل العكسية التالية في الدراسات السريرية على عقار باكسلوفيد مما دعم تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ. ولا يمكن مقارنة معدلات ردود الفعل العكسية التي لوحظت في هذه الدراسات السريرية مباشرةً بالمعدلات في الدراسات السريرية لعقار آخر وقد لا تعكس المعدلات التي تلاحظ في الممارسة السريرية. قد تظهر آثار عكسية إضافية مرتبطة بعقار باكسلوفيد مع الاستخدام الأكثر انتشاراً.

تعتمد سلامة عقار باكسلوفيد على بيانات من الدراسة (EPIC-HR) C4671005، وهي تجربة عشوائية التوزيع في المرحلة 3/2، مراقبة بدواء وهمي على مشاركين بالغين غير مقيمين في المستشفى تم تشخيصهم مختبرياً بشكل مؤكد بعدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة [انظر الدراسات السريرية (14.1)]. تلقى ما مجموعه 2224 مشاركاً بالغاً يعانون من الأعراض ويبلغون من العمر 18 عاماً أو أكبر ممن هم معرضون لخطر كبير للإصابة بمرض كوفيد-19 الشديد جرعة واحدة على الأقل من عقار باكسلوفيد (العدد = 1109) أو الدواء الوهمي (العدد = 1115). كانت الآثار العكسية هي تلك التي تم الإبلاغ عنها أثناء تناول المشاركين دواء الدراسة وحتى اليوم 34 بعد بدء علاج الدراسة. كان يتم تناول عقار باكسلوفيد [300 ملغ نيرماتريلفير (قرصين 150 ملغ) مع 100 ملغ ريتونافير] أو الدواء الوهمي المطابق مرتين يومياً لمدة 5 أيام.

كانت الآثار العكسية (جميع الدرجات بغض النظر عن السببية) في مجموعة عقار باكسلوفيد ( $\leq 1\%$ ) التي حدثت بوتيرة أكبر ( $\leq 5\%$  فرق بين المشاركين) مقارنةً بمجموعة الدواء الوهمي هي خلل التنوق ( $6\%$  و  $> 1\%$ ، على التوالي)، والإسهال ( $3\%$  و  $2\%$ )، وارتفاع ضغط الدم ( $1\%$  و  $> 1\%$ )، والألم العضلي ( $1\%$  و  $> 1\%$ ).

كانت نسب المشاركين الذين توقفوا عن العلاج بسبب أثر عكسي  $2\%$  في مجموعة عقار باكسلوفيد و  $4\%$  في مجموعة الدواء الوهمي.

## 6.2 تجربة ما بعد التصريح

تم تحديد ردود الفعل العكسية التالية أثناء استعمال عقار باكسلوفيد بعد التصريح. نظراً لأن ردود الفعل هذه يتم الإبلاغ عنها طوعاً من مجموعة غير مؤكدة الحجم، فليس من الممكن دائماً تقدير معدل تكرارها بشكل موثوق به أو تحديد علاقة سببية بالتعرض للعقار.

*اضطرابات جهاز المناعة: تفاعلات التأق وفرط الحساسية [انظر تحذيرات واحتياطات (5.2)]*  
*اضطرابات المعدة والأمعاء: ألم في البطن، غثيان*  
*اضطرابات عامة وأعراض في موضع إعطاء العقار: التوعك*

## 6.4 الإبلاغ المطلوب عن الآثار العكسية الخطيرة وأخطاء الأدوية

مقدم الرعاية الصحية الذي وصف العلاج و/أو من ينوب عنه مسؤول عن الإبلاغ الإلزامي عن جميع الآثار العكسية الخطيرة\* والأخطاء الدوائية التي قد تكون مرتبطة بعقار باكسلوفيد في غضون 7 أيام من معرفة مقدم الرعاية الصحية بالآثر، باستخدام نموذج FDA Form 3500 (للحصول على معلومات حول كيفية الوصول إلى هذا النموذج، انظر أدناه). تشترط إدارة الغذاء والدواء أن تشمل هذه التقارير، باستخدام نموذج FDA Form 3500، ما يلي:

- المعلومات الديموغرافية للمريض وخصائص خط الأساس (على سبيل المثال؛ معرف المريض، والعمر أو تاريخ الميلاد، والجنس، والوزن، والإثنية، والعرق).
- بيان "استخدام عقار باكسلوفيد من أجل كوفيد-19 بموجب تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ (EUA)" ضمن عنوان "وصف الحدث أو المشكلة أو خطأ استخدام المنتج/الدواء".
- معلومات عن الأثر العكسي الخطير أو الخطأ الدوائي (على سبيل المثال؛ العلامات والأعراض، وبيانات الفحص/البيانات المختبرية، والمضاعفات، وتوقيت بدء تناول العقار بالنسبة لوقوع الأثر، ومدة الأثر، والعلاجات المطلوبة لتخفيف الأثر، والدليل على تحسن/اختفاء الأثر بعد إيقاف الجرعة أو تقليلها، والدليل على معاودة ظهور الأثر بعد استئناف العلاج، والنتائج السريرية).
- الحالات الطبية الموجودة مسبقاً لدى المريض واستخدام المنتجات المصاحبة.
- معلومات عن المنتج (على سبيل المثال؛ الجرعة، وطريقة الإعطاء، ورقم NDC).



أرسل تقارير الآثار العكسية وأخطاء الأدوية، باستخدام النموذج 3500 Form، إلى FDA MedWatch باستخدام إحدى الطرق التالية:

- أكمل التقرير وأرسله عبر الإنترنت: <https://www.fda.gov/medwatch/report.htm>
- أكمل نموذج FDA 3500 مدفوع الرسوم البريدية وأرسله (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) وأعدّه عن طريق:
  - بالبريد إلى MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787، أو
  - بالفاكس إلى رقم 1-800-FDA-0178، أو
- اتصل على الرقم 1-800-FDA-1088 لطلب نموذج إبلاغ

بالإضافة إلى ذلك، يُرجى تقديم نسخة من جميع نماذج FDA MedWatch إلى:

رقم الهاتف	رقم الفاكس	الموقع الإلكتروني
1-800-438-1985	1-866-635-8337	<a href="http://www.pfizersafetyreporting.com">www.pfizersafetyreporting.com</a>

مقدم الرعاية الصحية الذي وصف العلاج و/أو من ينوب عنه مسؤول عن الردود الإلزامية على طلبات إدارة الغذاء والدواء للحصول على معلومات عن الآثار العكسية والأخطاء الدوائية بعد تلقي عقار باكسلوفيد.

\*يتم تعريف الآثار العكسية الخطيرة على أنها:

- الوفاة؛
- أثر عكسي مهدد للحياة؛
- إقامة المرضى الداخليين في المستشفى أو تمديد فترة الإقامة الحالية في المستشفى؛
- عجز مستمر أو كبير أو تعطيل كبير للقدرة على أداء وظائف الحياة الطبيعية؛
- عيب خلقي/تنشوه خلقي؛
- أثر طبي مهم آخر، قد يتطلب تدخلاً طبياً أو جراحياً لمنع الوفاة أو أثر مهدد للحياة أو دخول المستشفى أو الإعاقة أو عيب خلقي.

## 6.5 متطلبات الإبلاغ الأخرى

سوف تقوم مرافق الرعاية الصحية ومقدمو الخدمات الصحية بالإبلاغ عن معلومات العلاجات وبيانات الاستخدام وفقاً لتوجيهات وزارة الصحة والخدمات الإنسانية الأمريكية.

## 7 التفاعلات الدوائية

### 7.1 احتمالية تأثير عقار باكسلوفيد على العقاقير الأخرى

عقار باكسلوفيد (يُعبأ نيرماتريلفير في علبة واحدة مع ريتونافير) عبارة عن مثبط قوي لـ CYP3A وقد يزيد من تراكيزات العقاقير التي يتم تأييدها بصورة أساسية بواسطة CYP3A في البلازما. يُحظر إعطاء عقار باكسلوفيد بالتزامن مع العقاقير التي تعتمد بشكل كبير على CYP3A للتصفية والتي ترتبط فيها تراكيزات البلازما المرتفعة بآثار خطيرة و/أو مهددة للحياة/نظر موانع الاستعمال (4) والجدول 1. قد يتطلب الاستخدام المتزامن مع ركائز CYP3A الأخرى تعديل الجرعة أو مراقبة إضافية كما هو موضح في الجدول 1.

### 7.2 احتمالية تأثير العقاقير الأخرى على عقار باكسلوفيد

نيرماتريلفير وريتونافير هما ركائز A3CYP؛ لذلك، قد تقلل العقاقير التي تحفز A3CYP من تراكيزات نيرماتريلفير وريتونافير في البلازما وتقلل من التأثير العلاجي لعقار باكسلوفيد.

### 7.3 التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة

يقدم الجدول 1 قائمة للتعرف على التداخلات الدوائية المهمة سريريًا، بما في ذلك العقاقير الممنوع استعمالها/انظر موانع الاستعمال (4)].  
العقاقير المدرجة في الجدول 1 هي دليل ولا تُعد قائمة شاملة بجميع العقاقير المحتملة التي قد تتفاعل مع عقار باكسلوفيد. يجب على مقدم الرعاية الصحية استشارة الموارد المناسبة الأخرى مثل معلومات وصف الدواء المتفاعل للحصول على معلومات شاملة حول الجرعات أو المراقبة مع الاستخدام المتزامن لمثبط CYP3A قوي مثل ريتونافير.

#### الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب انخفاض ضغط الدم المحتمل/انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ ألفوزوسين	ألفوزوسين	مناهض المستقبل الأدرينية ألفا1
تجنب الاستخدام المتزامن مع عقار باكسلوفيد.	↑ تامسولوسين	تامسولوسين	مناهض المستقبل الأدرينية ألفا1
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمال حدوث ردود فعل خطيرة و/أو مهددة للحياة/انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ رانولازين	رانولازين	مضاد الذبحة
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمال الإصابة باضطراب النظم القلبي/انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ مضادات اضطراب النظم	أميودارون، أميودارون، فليكاينيد، بروبافينون، كينيدين	مضادات اضطراب النظم
يجب توخي الحذر ويوصى بمراقبة التركيز العلاجي لمضادات اضطراب النظم إن وجدت.	↑ مضادات اضطراب النظم	ليدوكاين (جهازية)، ديسوبيراميد	مضادات اضطراب النظم
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية واحتمالية المقاومة/انظر موانع الاستعمال (4)].	↓ نيرماتريلفير/ريتونافير	أبالوتاميد	العقاقير المضادة للسرطان
تجنب الاستخدام المتزامن لإنكورايفينيب أو إيفوسيدينيب بسبب الخطر المحتمل للآثار العكسية الخطيرة مثل إطالة الفاصل الزمني QT. تجنب استخدام نيراتينيب أو فينيتوكلاكس أو إبروتينيب. قد يؤدي الاستخدام المتزامن لعقار فينكريستين وفينبلاستين إلى آثار جانبية خطيرة على الدم أو المعدة والأمعاء. لمزيد من المعلومات، راجع ملصق المنتج الفردي للعقار المضاد للسرطان.	↑ العقار المضاد للسرطان	أبيماسيكليب، سيريتينيب، دازاتينيب، إنكورايفينيب، إبروتينيب، إيفوسيدينيب، نيراتينيب، نابلوتينيب، فينيتوكلاكس، فينبلاستين، فينكريستين	العقاقير المضادة للسرطان

**الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة**

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
راقب النسبة المئوية المُطبَّعة الدولية عن كثب إذا كان الاستخدام المتزامن مع الوارفارين ضروريًا.  زيادة خطر النزيف مع ريفاروكسابان. تجنب الاستخدام المتزامن.  زيادة خطر النزيف عند استخدام دابيجاتران. بناءً على دواعي استعمال دابيجاتران ووظائف الكلى، قلل جرعة دابيجاتران أو تجنب الاستخدام المتزامن. راجع ملصق منتج دابيجاتران لمزيد من المعلومات.  تزيد مثبطات P-gp المشتركة وCYP3A4 القوية من مستويات أبيكسابان في الدم وتزيد من خطر النزيف. تعتمد توصيات الجرعات لإعطاء أبيكسابان بالتزامن مع باكسلوفيد على جرعة أبيكسابان. راجع ملصق منتج أبيكسابان لمزيد من المعلومات.	↑ وارفارين  ↑ ريفاروكسابان  ↑ دابيجاتران  ↑ أبيكسابان	وارفارين  ريفاروكسابان  دابيجاتران  أبيكسابان	مضادات التخثر
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية واحتمالية المقاومة/انظر موانع الاستعمال (4)].	↓ نيرماتريلفير/ريتونافير	كاربامازيبين، فينوباربيتال، بريميديون، فينيتوين	مضادات الاختلاج
قد تكون هناك حاجة إلى خفض جرعة كلونازيبام عند إعطائه بالتزامن مع عقار باكسلوفيد ويوصى بالمراقبة السريرية.	↑ مضادات الاختلاج	كلونازيبام	مضادات الاختلاج
راقب من أجل استجابة سريرية كافية ليوبروبيون.  لُوحظت ردود فعل عكسية من الغثيان والدوار وانخفاض ضغط الدم والإغماء بعد الاستخدام المتزامن لترازودون وريتونافير. يجب أن يوضع بعين الاعتبار أخذ جرعة أقل من ترازودون. راجع ملصق منتج ترازودون لمزيد من المعلومات.	↓ بوبروبيون والمستقلب النشط هيدروكسي-بوبروبيون  ↑ ترازودون	بوبروبيون  ترازودون	مضادات الاكتئاب
تجنب الاستخدام المتزامن لفوريكونازول.  ارجع إلى ملصقات منتجات كيتوكونازول، وكبريتات الإيزافوكوزونيوم، وإيتراكونازول لمزيد من المعلومات.	↓ فوريكونازول  ↑ كيتوكونازول ↑ كبريتات الإيزافوكوزونيوم ↑ إيتراكونازول  ↑ نيرماتريلفير/ريتونافير	فوريكونازول،  كيتوكونازول، كبريتات إيزافوكوزونيوم، إيتراكونازول	مضادات الفطريات
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمال حدوث ردود فعل خطيرة و/أو مهددة للحياة لمرضى القصور الكلوي و/أو القصور الكبدي/انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ كولشيسين	كولشيسين	مضاد النقرس

**الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة**

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
لمزيد من المعلومات، راجع معلومات وصف مثبطات البروتياز ذات الصلة.  يجب على المرضى الذين يستخدمون نظم HIV تحتوي على ريتونافير أو كوبيسيستات مواصلة علاجهم كما هو موضح. راقب تحسباً للأثار العكسية المتزايدة لعقار باكسلوفيد أو مثبط البروتياز /انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.4)].	↑ مثبط بروتياز	أتازانافير، دارونافير، تيبيرانافير	مثبطات البروتياز المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية
لمزيد من المعلومات، راجع معلومات وصف العقاقير المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية ذات الصلة.	↑ إيفافيرنز ↑ مارافيروك ↑ نيفيرابين ↓ زيدوفيدين ↑ بيكتيجرافير ↔ إمتريسيتابين ↑ تينوفوفير	إيفافيرنز، مارافيروك، نيفيرابين، زيدوفيدين، بيكتيجرافير / إمتريسيتابين/ تينوفوفير	مضاد فيروس نقص المناعة البشرية
ارجع إلى معلومات الوصف ذات الصلة لتعديل الجرعة المضادة للعدوى.	↑ كلاريثروميسين ↑ إريثروميسين	كلاريثروميسين، إريثروميسين	مضاد العدوى
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية واحتمالية المقاومة. يجب التفكير في تناول العقاقير البديلة المضادة للجراثيم مثل ريفابوتين [انظر موانع الاستعمال (4)].	↓ نيرماتريلفير / ريتونافير	ريفامبين	مضادات الجراثيم
راجع ملصق منتج بيداكويلين لمزيد من المعلومات.  راجع ملصق منتج ريفابوتين لمزيد من المعلومات حول تقليل جرعة ريفابوتين.  تجنب الاستخدام المتزامن مع عقار باكسلوفيد.	↑ بيداكويلين  ↑ ريفابوتين  ↓ نيرماتريلفير / ريتونافير	بيداكويلين  ريفابوتين  ريفابنتين	مضادات الجراثيم
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب حدوث ردود فعل خطيرة و/أو مهددة للحياة مثل اضطراب النظم القلبي [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ لوراسيدون ↑ بيموزيد	لوراسيدون، بيموزيد	مضادات الدهون
إذا كان الاستخدام المتزامن ضرورياً، فقلل جرعة الكيوتيايين وراقب تحسباً لردود الفعل العكسية المرتبطة بالكيوتيايين. راجع معلومات وصف الكيوتيايين للحصول على توصيات.  إذا كان الإغناء المتزامن ضرورياً، ففكر في تقليل جرعة كلوزابين وراقب ردود الفعل العكسية.	↑ كيوتيايين  ↑ كلوزابين	كيوتيايين  كلوزابين	مضادات الدهون
يُحظر الاستعمال المتزامن بسبب احتمالية انخفاض ضغط الدم الوضعي [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ سيلودوسين	سيلودوسين	عوامل تضخم البروستاتا الحميد

الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
يُشترط الحذر ويوصى بالمراقبة السريرية للمرضى. قد تكون هناك حاجة إلى تخفيض الجرعة لهذه العقاقير عند إعطائها بالتزامن مع عقار باكسلوفيد. إذا تم استخدامها بالتزامن، فراجع ملصق المنتج الفردي الخاص بحاصر قنوات الكالسيوم لمعرفة المزيد من المعلومات.	↑ حاصرات قنوات الكالسيوم	أملوديبين، ديلتيازيم، فيلوديبيين، نيكارديبين، نيفيديبين	حاصرات قنوات الكالسيوم
يجب توخي الحذر عند تناول عقار باكسلوفيد بالتزامن مع ديجوكسين، مع المراقبة المناسبة لمستويات الديجوكسين في المصل. راجع ملصق منتج ديجوكسين لمزيد من المعلومات.	↑ ديجوكسين	ديجوكسين	الجليكوسيدات القلبية
يُحظر الاستعمال المتزامن بسبب احتمالية فرط بوتاسيوم الدم <i>[انظر موانع الاستعمال (4)]</i> . يُحظر الاستعمال المتزامن مع إيفابرادين بسبب احتمال حدوث بطء القلب أو اضطرابات التوصيل <i>[انظر موانع الاستعمال (4)]</i> .	↑ إلبيرينون  ↑ إيفابرادين	إلبيرينون  إيفابرادين	العوامل القلبية الوعائية
تجنب الاستخدام المتزامن مع عقار باكسلوفيد. يوصى بتعديل جرعة سيلوستازول. راجع ملصق منتج سيلوستازول لمزيد من المعلومات.	↑ أليسكيرين ↑ نيكاجريلور ↑ فوراباكسار  ↓ مستقلب كلوبيدوغريل النشط  ↑ سيلوستازول	أليسكيرين، نيكاجريلور، فوراباكسار  كلوبيدوغريل  سيلوستازول	العوامل القلبية الوعائية
يمكن أن يزيد الإعطاء المتزامن مع الكورتيكوستيرويدات (جميع طرق الإعطاء) الذي يزيد فيه التعرض بشكل كبير من خلال مثبطات CYP3A القوية من خطر متلازمة كوشينغ وتثبيط الغدة الكظرية. ومع ذلك، فإن خطر متلازمة كوشينغ وتثبيط الغدة الكظرية المرتبط بالاستخدام قصير المدى لمثبط CYP3A4 قوي يُعدّ منخفضاً. يجب التفكير في الكورتيكوستيرويدات البديلة بما في ذلك بيكلوميثازون وبرينديزون وبرينديزولون.	↑ كورتيكوستيرويد	بيتاميثازون، بوديزونيد، سيكليسونيد، ديكساميثازون، فلوتيكازون، ميثيل برينديزولون، موميتازون، تريامسينولون	الكورتيكوستيرويدات التي يتم استقلالها بصورة أساسية بواسطة CYP3A
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية واحتمالية المقاومة <i>[انظر موانع الاستعمال (4)]</i> .	↓ نيرماتريلفير/ريتونافير	لوماكافتور/إيفاكافتور	معززات منظم موصلية التليف الكيسي عبر الغشاء للتليف الكيسي

**الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة**

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
قلل الجرعة عند إعطائها بالتزامن مع عقار باكسلوفيد. راجع ملصقات المنتجات الفردية لمزيد من المعلومات.	↑ إيفاكافتور ↑ اليكساكافتور/تيزاكافتور/إيفاكافتور ور ↑ تيزاكافتور/إيفاكافتور	إيفاكافتور اليكساكافتور/تيزاكافتور/إيفاكافتور ور تيزاكافتور/إيفاكافتور	معززات منظم موصلية التليف الكيسي عبر الغشاء للتليف الكيسي
يوصى بتعديل جرعة ساكساجليبتين. راجع ملصق منتج ساكساجليبتين لمزيد من المعلومات.	↑ ساكساجليبتين	ساكساجليبتين	مثبطات ببتيداز 4 (DPP4)
توقف عن استخدام بوسنتان قبل 36 ساعة على الأقل من بدء تناول عقار باكسلوفيد. راجع ملصق منتج بوسنتان لمزيد من المعلومات.	↑ بوسنتان	بوسنتان	مناهضات مستقبلات الإندوثيلين
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية حدوث سُمية الإرغوت الحادة التي تتسم بتشنج الأوعية الدموية ونقص تروية الأطراف والأنسجة الأخرى بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ ديهيدروإرغوتامين ↑ إرغوتامين ↑ ميثيل إرغونوفين	ديهيدروإرغوتامين، إرغوتامين، ميثيل إرغونوفين	مشتقات الإرغوت
يمكن أن تؤدي زيادة تركيزات جرازوبريفير إلى ارتفاعات في ALT. تجنب الاستخدام المتزامن لجليكابريفير/بيبرنتاسفير مع عقار باكسلوفيد. راجع ملصق أوميبتاسفير/باريتابريفير/ريتونافير وداسابوفير لمزيد من المعلومات. راجع ملصق منتج سوفوسيفير/فيلاتاسفير/فوكسيلابريفير لمزيد من المعلومات.	↑ مضادات الفيروسات	إلباسفير/جرازوبريفير، جليكابريفير/بيبرنتاسفير  أوميبتاسفير/باريتابريفير/ريتونافير وداسابوفير  سوفوسيفير/فيلاتاسفير/فوكسيلابريفير	مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر لالتهاب الكبد C
يجب على المرضى الذين يستخدمون نظم HCV تحتوي على ريتونافير مواصلة علاجهم كما هو موضح. راقب تحسباً للأثار العكسية المتزايدة لعقار باكسلوفيد أو عقار HCV عند الاستخدام المتزامن [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.4)]. يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية فقدان الاستجابة الفيروسية واحتمالية المقاومة [انظر موانع الاستعمال (4)].	↓ نيرماتريليفير/ريتونافير	نبتة القديس جون (العرن المثقوب)	المنتجات العشبية

الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمال الإصابة بالاعتلال العضلي بما في ذلك انحلال الربيدات <i>[انظر موانع الاستعمال (4)]</i> .  أوقف استخدام لوفاستاتين وسيمفاستاتين قبل 12 ساعة على الأقل من بدء عقار باكسليفيد، خلال 5 أيام العلاج بعقار باكسليفيد ولمدة 5 أيام بعد إكمال عقار باكسليفيد.	↑ لوفاستاتين ↑ سيمفاستاتين	لوفاستاتين، سيمفاستاتين	مثبطات اختزال HMG-CoA
ضع في اعتبارك التوقف المؤقت عن تناول أتورفاستاتين وروزيفاستاتين أثناء العلاج بعقار باكسليفيد. لا يلزم إيقاف أتورفاستاتين وروزيفاستاتين قبل عقار باكسليفيد أو بعد إكماله.	↑ أتورفاستاتين ↑ روزيفاستاتين	أتورفاستاتين، روزيفاستاتين	مثبطات اختزال HMG-CoA
يجب التفكير في استخدام وسيلة منع حمل إضافية غير هرمونية خلال 5 أيام العلاج بعقار باكسليفيد وحتى دورة شهرية واحدة بعد وقف عقار باكسليفيد.	↓ إيثينيل إستراديول	إيثينيل إستراديول	وسائل منع الحمل الهرمونية
يُمنع الاستعمال المتزامن بسبب احتمالية حدوث تسمم كلوي حاد و/أو مزمّن <i>[انظر موانع الاستعمال (4)]</i> .	↑ فوكلوسبورين	فوكلوسبورين	مثبطات المناعة
تجنب استخدام عقار باكسليفيد عند عدم إمكانية المراقبة الدقيقة لتركيزات مثبطات المناعة. في حالة الإعطاء بالتزامن، يوصى بتعديل جرعة مثبط المناعة ومراقبة تركيزات مثبطات المناعة وردود الفعل العكسية المرتبطة بمثبطات المناعة. ارجع إلى ملصق منتج مثبط المناعة للحصول على مزيد من المعلومات واحصل على استشارة الخبراء من اختصاصي العلاج المثبط للمناعة للمريض.  تجنب الاستخدام المتزامن لإيفيروليموس وسيروليموس وعقار باكسليفيد.	↑ سيكلوسبورين ↑ تاكروليموس	سيكلوسبورين، تاكروليموس	مثبطات المناعة
يوصى بتعديل جرعة توفاسيتينيب. راجع ملصق منتج توفاسيتينيب لمزيد من المعلومات.	↑ إيفيروليموس ↑ سيروليموس ↑ توفاسيتينيب	إيفيروليموس، سيروليموس توفاسيتينيب، أباداسيتينيب	مثبطات جانوس كيناز (JAK)
تعتمد توصيات الجرعات للإعطاء المتزامن لعقار أباداسيتينيب مع عقار باكسليفيد على مؤشر أباداسيتينيب. راجع ملصق منتج أباداسيتينيب لمزيد من المعلومات.	↑ أباداسيتينيب		

**الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة**

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
تجنب الاستخدام المتزامن مع عقار باكسلوفيد. قد تؤدي هذه التوليفة إلى زيادة خطر الآثار العكسية القلبية الوعائية المرتبطة بعقار سالميتيرول، بما في ذلك إطالة QT، والخفقان، وتسرع القلب الجيبي.	↑ سالميتيرول	سالميتيرول	ناهض مستقبلات بيتا الأدرينالية طويل المفعول
يُمنع الإغناء المتزامن بسبب احتمالية حدوث تسمم كيدي وردود فعل عكسية معدية معوية [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ لوميتابيد	لوميتابيد	مثبط بروتين نقل الدهون الثلاثية الميكروسمي (MTTP)
يُحظر إعطاء عقار إيتريبتان بالتزامن في غضون 72 ساعة على الأقل من عقار PAXLOVID لاحتمالية حدوث ردود فعل عكسية خطيرة بما في ذلك الأحداث القلبية الوعائية الدماغية الوعائية [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ إيتريبتان	إيتريبتان	أدوية الصداع النصفي
يُحظر إعطاء ريميبيانت بالتزامن مع عقار باكسلوفيد لاحتمالية حدوث ردود فعل عكسية خطيرة [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ أوبروجيبانت	أوبروجيبانت	أدوية الصداع النصفي
تجنب الاستخدام المتزامن مع عقار باكسلوفيد.	↑ ريميبيانت	ريميبيانت	أدوية الصداع النصفي
يُحظر الاستعمال المتزامن بسبب احتمالية حدوث ردود فعل عكسية خطيرة بما في ذلك فرط بوتاسيوم الدم، وانخفاض ضغط الدم، ونقص صوديوم الدم [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ الفينرون	فينرينون	مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية
يجب ألا تتجاوز جرعة داريفيناسين اليومية 7.5 مجم عند إعطائها بالتزامن مع باكسلوفيد. راجع ملصق منتج داريفيناسين لمزيد من المعلومات.	↑ داريفيناسين	داريفيناسين	مضادات مستقبل المسكاريني
يُوصى بالمراقبة الدقيقة للآثار العلاجية والعكسية (بما في ذلك الخمود التنفسي المميت المحتمل) عند إعطاء فنتانيل أو هيدروكودون أو أوكسيكودون أو ميبيريدين بالتزامن مع عقار باكسلوفيد. إذا كان الاستخدام المصاحب مع باكسلوفيد ضروريًا، ففكر في تقليل جرعة المسكنات المخدرة وراقب المرضى عن كثب على فترات متكررة. راجع ملصق المنتجات الفردية لمزيد من المعلومات.	↑ فنتانيل ↑ هيدروكودون ↑ أوكسيكودون ↑ ميبيريدين	فنتانيل، هيدروكودون، أوكسيكودون، ميبيريدين	المسكنات المخدرة
راقب المرضى الذين يُحافظون على الميثادون عن كثب بحثًا عن أي دليل على آثار الانسحاب وقم بتعديل جرعة الميثادون وفقًا لذلك.	↓ ميثادون	ميثادون	ميثادون



**الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة**

التعليقات السريرية	التأثير على التركيز	العقاقير الموجودة في الفئة	فئة العقار
تجنب الاستخدام المصاحب لسوفوريكسانت مع عقار باكسلوفيد.  يوصى بتعديل جرعة أريبيرازول، وبريكسيبيرازول، وكاربيرازين، وإيلوبيريدون، ولوماتيبيرون، وبيماتاسيرين. راجع ملصق المنتجات الفردية لمزيد من المعلومات.	↑ سوفوريكسانت  ↑ أريبيرازول ↑ بريكسيبيرازول ↑ كاربيرازين ↑ إيلوبيريدون ↑ لوماتيبيرون ↑ بيماتاسيرين	سوفوريكسانت  أريبيرازول، بريكسيبيرازول، كاربيرازين، إيلوبيريدون، لوماتيبيرون، بيماتاسيرين	الأمراض العصبية النفسية عوامل
يُحظر الاستعمال المتزامن لسيلدينافيل مع عقار باكسلوفيد لاحتمالية حدوث آثار عكسية مرتبطة بسيلدينافيل، بما في ذلك التشوهات البصرية، وانخفاض ضغط الدم، والانتصاب لفترات طويلة، والإغماء [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ سيلدينافيل	سيلدينافيل (Revatio®)	عوامل ارتفاع ضغط الدم الرئوي (مثبطات PDE5)
تجنب الاستخدام المتزامن لتادالافيل مع عقار باكسلوفيد.  يوصى بتعديل الجرعة ريوكيغوت. راجع ملصق منتج ريوكيغوت لمزيد من المعلومات.	↑ تادالافيل  ↑ ريوكيغوت	تادالافيل (Adcirca®)  ريوكيغوت	عوامل ارتفاع ضغط الدم الرئوي (مثبطات PDE5)  عوامل ارتفاع ضغط الدم الرئوي (محفزات SGC)
لا تستخدم باكسلوفيد مع أفانافيل لأنه لم يُوضع نظام جرعات آمن وفعال لأفانافيل.  يوصى بتعديل الجرعة لاستخدام سيلدينافيل أو تادالافيل أو فاردينا فيل مع عقار باكسلوفيد. راجع ملصق المنتجات الفردية لمزيد من المعلومات.	↑ أفانافيل  ↑ سيلدينافيل ↑ تادالافيل ↑ فاردينا فيل	أفانافيل  ↑ سيلدينافيل، تادالافيل، فاردينا فيل	عوامل خلل الانتصاب (مثبطات PDE5)
يُحظر الاستعمال المتزامن لاحتمالية حدوث أعراض انسحاب المواد الأفيونية [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ نالوكسيجول	نالوكسيجول	مضادات الأفيون
يُحظر الاستخدام المتزامن بسبب احتمالية حدوث تهدئة مفرطة وخمود تنفسي [انظر موانع الاستعمال (4)].	↑ تريازولام ↑ ميدازولام	تريازولام، ميدازولام فموياً	المهدئ/المسكنات
قد تكون هناك حاجة إلى تخفيض الجرعة لهذه العقاقير عند إعطائها بالتزامن مع عقار باكسلوفيد والمراقبة للآثار العكسية.  يجب أن يتم الاستخدام المتزامن لعقار ميدازولام (عن طريق الحقن) في مكان يضمن مراقبة سريرية عن كثب وإدارة طبية مناسبة تحسباً لحدوث خمود تنفسي و/أو تهدئة طويلة. يجب التفكير في تقليل جرعة ميدازولام، خاصة إذا تم إعطاء أكثر من جرعة واحدة من ميدازولام.	↑ المهدئ/المنوم  ↑ ميدازولام	بوسبيرون، كلورازيبات، ديازيبام، إستازولام، فلورازيبام، زولبيديم  ميدازولام (يُعطى عن طريق الحقن)	المهدئ/المسكنات

## الجدول 1: التفاعلات الدوائية القائمة والأخرى التي من المحتمل أن تكون مهمة

فئة العقار	العقاقير الموجودة في الفئة	التأثير على التركيز	التعليقات السريرية
			راجع ملصق منتج ميدازولام لمزيد من المعلومات.
ناهض مستقبل السيروتونين 1A/مضاد مستقبل السيروتونين 2A	فليبانسرين	↑ فليبانسرين	يُحظر الاستعمال المتزامن لاحتتمالية حدوث انخفاض ضغط الدم، وإغماء، واكتئاب الجهاز العصبي المركزي [انظر موانع الاستعمال (4)].
مضادات مستقبلات فاسوبريسين	تولفابتان	↑ تولفابتان	يُحظر الاستعمال المتزامن لاحتتمالية حدوث جفاف، ونقص حجم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم [انظر موانع الاستعمال (4)].

أ. انظر الحرائك الدوائية، دراسات التفاعلات الدوائية التي أجريت باستخدام نيرماتريلفير وريتونافير (12.3).

## 8 الاستعمال لفئات معينة

### 8.1 الحمل

#### ملخص المخاطر

لا توجد بيانات بشرية متاحة حول استخدام نيرماتريلفير أثناء الحمل لتقييم المخاطر المرتبطة بالعقار من العيوب الخلقية الرئيسية، أو الإجهاض، أو النتائج السلبية على الأم أو الجنين. لم تحدد الدراسات الرصدية المنشورة عن استخدام ريتونافير للنساء الحوامل زيادة في خطر العيوب الخلقية الرئيسية. الدراسات المنشورة عن ريتونافير غير كافية لتحديد خطر الإجهاض المرتبط بالعقار (انظر البيانات). هناك مخاطر على الأم والجنين مرتبطة بمرض كوفيد-19 غير المعالج أثناء الحمل (انظر الاعتبارات السريرية).

في دراسة حول نمو الجنين مع نيرماتريلفير، لوحظ انخفاض في أوزان الأجنة بعد إعطاء نيرماتريلفير عن طريق الفم للأرانب الحوامل عند التعرض الجهازي (المنطقة تحت المنحنى) أعلى بحوالي 10 مرات من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد. لم تُلاحظ أي نتائج عكسية أخرى على النمو في دراسات التكاثر على الحيوانات مع نيرماتريلفير عند التعرض الجهازي (المنطقة تحت المنحنى) أعلى من أو تساوي 3 مرات من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد (انظر البيانات).

في الدراسات التي أجريت على تكاثر الحيوانات مع استخدام ريتونافير لم يُلاحظ أي دليل على نتائج نمو سلبية بعد إعطاء ريتونافير عن طريق الفم للفئران والأرانب الحوامل بجرعات (استنادًا إلى تحويلات مساحة سطح الجسم) أو تعرضات جهازية (المنطقة تحت المنحنى) أعلى من أو تساوي 3 مرات من الجرعات السريرية أو التعرض للجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد (انظر البيانات).

المخاطر الأساسية المقدرة للعيوب الخلقية الكبيرة والإجهاض بالنسبة للفئات المشار إليها غير معروفة. كل حالات الحمل تنطوي على خطر حدوث عيب خلقي، أو إجهاض، أو نتائج عكسية أخرى. بالنسبة لعامة السكان في الولايات المتحدة، تتراوح المخاطر الأساسية المقدرة للعيوب الخلقية الرئيسية والإجهاض في حالات الحمل المؤكدة سريريًا من 2% إلى 4% ومن 15% إلى 20% على التوالي.

#### الاعتبارات السريرية

##### مخاطر على الأم و/أو الجنين مرتبطة بالمرض

يرتبط كوفيد-19 أثناء الحمل بحدوث نتائج سلبية للأم والجنين، بما في ذلك مقدمات الارتعاج، والارتعاج، والولادة المبكرة، والتمزق المبكر للأغشية، ومرض الانصمام الخثاري الوريدي، ووفاة الجنين.

## ريتونافير

استنادًا إلى التقارير الاستباقية لسجل حمل مضادات الفيروسات القهقرية الخاص بالمواليد الأحياء بعد التعرض لأنظمة التي تحتوي على ريتونافير (بما في ذلك أكثر من 3400 مولود حي تعرضوا في الثلث الأول وأكثر من 3500 مولود حي تعرضوا في الثلث الثاني والثالث من الحمل)، لم يكن هناك فرق في معدل العيوب الخلقية الكلية لريتونافير مقارنة بمعدل العيوب الخلقية الأساسي البالغ 2.7% في مرجع السكان في الولايات المتحدة لـ Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (برنامج متروبوليتان أتلانتا للعيوب الخلقية). بلغ معدل انتشار العيوب الخلقية في المواليد الأحياء 2.3% (95% حدود الثقة [CI]: 1.9%-2.9%) بعد التعرض في الثلث الأول من الحمل لأنظمة تحتوي على ريتونافير و2.9% (95% حدود الثقة: 2.4%-3.6%) بعد التعرض في الثلث الثاني والثالث من الحمل لأنظمة تحتوي على ريتونافير. في حين أن نقل المشيمة لتركيزات ريتونافير وريتونافير الجنيني منخفض بشكل عام، فقد لوحظت مستويات يمكن اكتشافها في عينات دم الحبل السري وشعر حديثي الولادة.

## بيانات الحيوانات

## نيرماتريلفير

تم إجراء دراسات سمية نمو الجنين (EFD) على الفئران الحوامل والأرانب التي أعطيت جرعات نيرماتريلفير عن طريق الفم تصل إلى 1000 ملغ/كجم/اليوم خلال تكوين الأعضاء [في أيام الحمل (GD) من 6 إلى 17 بالنسبة للفئران ومن 6 إلى 19 بالنسبة للأرانب]. لم تُلاحظ أي آثار نمو مهمة بيولوجيًا في دراسة سمية نمو الجنين على الفئران. عند أعلى جرعة تبلغ 1000 ملغ/كجم/اليوم، كان التعرض الجهازى لنيرماتريلفير ( $AUC_{24}$ ) في الفئران أعلى 8 مرات تقريبًا من التعرض السريري للجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. في دراسة سمية نمو الجنين على الأرانب، لوحظ انخفاض في أوزان أجسام الأجنة (انخفاض بنسبة 9%) عند 1000 ملغ/كجم/اليوم في غياب نتائج سمية كبيرة على الأم. عند 1000 ملغ/كجم/اليوم، كان التعرض الجهازى ( $AUC_{24}$ ) في الأرانب أعلى 10 مرات تقريبًا من التعرض السريري للجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. لم تُلاحظ أي سميات نمو مهمة أخرى (تشوهات ووفاة الجنين) عند أعلى جرعة تم اختبارها، 1000 ملغ/كجم/اليوم. لم تُلاحظ أي تأثيرات على النمو بالنسبة للأرانب عند 300 ملغ/كجم/اليوم ناتجة عن تعرض جهازى ( $AUC_{24}$ ) أعلى بحوالي 3 مرات من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. لا تزال دراسة النمو قبل الولادة وبعدها (PPND) على الفئران الحوامل التي تم إعطاؤها جرعات نيرماتريلفير عن طريق الفم تصل إلى 1000 ملغ/كجم/اليوم من يوم الحمل 6 وحتى يوم الرضاعة (LD) 20 مستمرة ولا تتوفر حاليًا سوى البيانات المؤقتة حتى يوم ما بعد الولادة (PND) 56. على الرغم من عدم ملاحظة أي اختلاف في وزن الجسم عند الولادة وذلك عند مقارنة النسل المولود مع عقار نيرماتريلفير مقابل مجموعة الحيوانات الصابطة، إلا أنه لوحظ انخفاض (8% لدى الذكور والإناث) في وزن جسم النسل عند يوم ما بعد الولادة 17. لم تُلاحظ فروق كبيرة في وزن جسم النسل من يوم ما بعد الولادة 28 إلى يوم ما بعد الولادة 56. كان التعرض الجهازى للأم ( $AUC_{24}$ ) بجرعة 1000 ملغ/كجم/اليوم أعلى 8 مرات تقريبًا من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. لم تُلاحظ أي تغيرات في وزن النسل عند جرعة 300 ملغ/كجم/اليوم، مما يعني تعرض جهازى ( $AUC_{24}$ ) أعلى بحوالي 5 مرات من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد.

## ريتونافير

تم إعطاء ريتونافير عن طريق الفم للفئران الحوامل (بجرعات 0 و15 و35 و75 ملغ/كجم/اليوم) والأرانب (بجرعات 0 و25 و50 و110 ملغ/كجم/اليوم) أثناء تَخَلُّق الأعضاء (من يوم الحمل 6 إلى 17 ومن 6 إلى 19، على التوالي). لم يُلاحظ أي دليل على وجود تشوهات خلقية بسبب ريتونافير في الفئران والأرانب عند تعرضات جهازية (المنطقة تحت المنحنى) أعلى بحوالي 4 مرات من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. تمت ملاحظة زيادة حالات الارتشاف المبكر، وتأخيرات التعظم، وتغيرات النمو، بالإضافة إلى انخفاض أوزان الأجنة في الفئران في وجود سمية الأم، عند التعرض الجهازى بمعدل أعلى 4 مرات تقريبًا من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. كما لوحظت زيادة طفيفة في معدل اختفاء الخصية لدى الفئران (عند الجرعة السامة للأم) عند التعرض بمعدل أعلى 5 مرات تقريبًا من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد. بالنسبة للأرانب، تمت ملاحظة ارتشاف، وانخفاض في حجم المحفة، وانخفاض في أوزان الأجنة مع الجرعات السامة للأم الأعلى من الجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد بحوالي 11 مرة، بناءً على عامل تحويل مساحة سطح الجسم. في دراسة على نمو الفئران قبل الولادة وبعدها، لم يؤدَّ إعطاء 0 و15 و35 و60 ملغ/كجم/اليوم ريتونافير من يوم الحمل 6 حتى اليوم 20 بعد الولادة إلى حدوث سمية في النمو، بجرعات ريتونافير أعلى 3 مرات من الجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسوفيد، بناءً على عامل تحويل مساحة سطح الجسم.

## 8.2 الرضاعة

### ملخص المخاطر

لا تتوفر بيانات عن وجود نيرماتريلفير في حليب الأم أو حليب الحيوانات، أو التأثيرات على الطفل الرضيع، أو التأثيرات على إنتاج الحليب. لوحظ انخفاض عابر في وزن جسم الفئران الرضعية التي تم إعطاؤها نيرماتريلفير (انظر البيانات). تفيد بيانات منشورة محدودة بوجود ريتونافير في حليب الأم. لا توجد معلومات عن آثار ريتونافير على الطفل الرضيع أو آثار العقار على إنتاج الحليب. يجب النظر في الفوائد الصحية والنمائية للرضاعة الطبيعية إلى جانب حاجة الأم السريرية لعقار باكسلوفيد وأي آثار عكسية محتملة على الطفل الذي يرضع رضاعة طبيعية من عقار باكسلوفيد أو من الحالة الأساسية للأم. يجب على الأشخاص اللاتي يُرضعون رضاعة طبيعية المصابات بكوفيد-19 اتباع الممارسات وفقاً للإرشادات السريرية لتجنب تعريض الطفل الرضيع لكوفيد-19.

### البيانات

في دراسة النمو قبل الولادة وبعدها، لوحظ انخفاض في وزن الجسم (حتى 8%) في نسل الفئران الحوامل التي تناولت نيرماتريلفير بتعرض جهازي للأم (AUC<sub>24</sub>) أعلى 8 مرات تقريباً من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد. لم تُلاحظ أي تغييرات في وزن النسل عند تعرض جهازي للأم (AUC<sub>24</sub>) أعلى بحوالي 5 مرات من التعرض السريري بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد.

## 8.3 الإناث والذكور ذوو القدرة على الإنجاب

### منع الحمل

قد يقلل استخدام ريتونافير من فعالية موانع الحمل الهرمونية المركبة. انصح المريضات الذين يستخدمون وسائل منع الحمل الهرمونية المركبة باستخدام وسيلة منع حمل بديلة فعالة أو وسيلة منع حمل حاجزة إضافية [انظر التفاعلات الدوائية (7.3)].

## 8.4 الاستخدام لدى الأطفال

غير مصرح باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 عاماً أو الذين يقل وزنهم عن 40 كجم. لم تثبت سلامة وفعالية عقار باكسلوفيد للمرضى الأطفال. من المتوقع أن يؤدي نظام جرعات البالغين المصرح به إلى تعرضات مماثلة في المصل من نيرماتريلفير وريتونافير للمرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً أو أكبر والذين يزنون على الأقل 40 كجم كما لوحظ لدى البالغين، وتم تضمين البالغين ذوي وزن الجسم المماثل في التجربة EPIC-HR [انظر ردود الفعل العكسية (6.1)، وعلم الصيدلة السريري (12.3)، والدراسات السريرية (14)].

## 8.5 الاستخدام لدى المسنين

تشمل الدراسات السريرية لعقار باكسلوفيد مشاركين يبلغون من العمر 65 عاماً فأكثر، وتساهم بياناتهم في التقييم الشامل للسلامة والفعالية [انظر ردود الفعل العكسية (6.1) والدراسات السريرية (14.1)]. من إجمالي عدد المشاركين في EPIC-HR الذين تم توزيعهم عشوائياً لتلقي عقار باكسلوفيد (العدد = 1120)، كان 13% منهم في عمر 65 عاماً فأكثر وكان 3% في عمر 75 عاماً فأكثر.

## 8.6 القصور الكلوي

يزيد التعرض الجهازى لنيرماتريلفير لدى المرضى المصابين بقصور كلوي مع زيادة في شدة القصور الكلوي [انظر علم الصيدلة السريري (12.3)].

لا حاجة لتعديل الجرعة للمرضى المصابين بقصور كلوي خفيف. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 30$  إلى  $> 60$  مل/دقيقة)، قلل جرعة عقار باكسلوفيد إلى 150 ملغ نيرماتريلفير و100 ملغ ريتونافير مرتين يومياً لمدة 5 أيام. يجب أن تحدد الوصفات الطبية الجرعة الرقمية من كل مادة فعالة داخل عقار باكسلوفيد. يجب على مقدمي الرعاية تقديم المشورة للمرضى بشأن تعليمات الجرعات الكلوية [انظر معلومات استشارة المريض (17)].

لا يُنصح باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $> 30$  مل/دقيقة استناداً إلى صيغة CKD-EPI) حتى يتوفر المزيد من البيانات؛ لم تتحدد الجرعة المناسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي حاد.

## 8.7 القصور الكبدي

لا يلزم تعديل جرعة عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كبدي خفيف (الفئة A من Child-Pugh) أو متوسط (الفئة B من Child-Pugh). لا تتوفر بيانات الحرائك الدوائية أو السلامة المتعلقة باستخدام نيرماتريلفير أو ريتونافير للمشاركين المصابين بقصور كبدي حاد (الفئة C من Child-Pugh)؛ لذلك، لا يوصى باستخدام عقار باكسلوفيد للمرضى المصابين بقصور كبدي حاد [انظر تحذيرات واحتياطات (5.3) وعلم الصيدلة السريري (12.3)].

## 10 الجرعة الزائدة

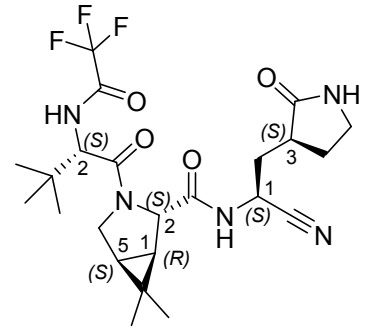
يجب أن يتضمّن علاج الجرعة الزائدة من عقار باكسلوفيد تدابير داعمة عامة تشمل مراقبة العلامات الحيوية ومراقبة الحالة السريرية للمريض. لا يوجد ترياق محدد للجرعة الزائدة من عقار باكسلوفيد.

## 11 الوصف

عقار باكسلوفيد عبارة عن أقراص نيرماتريلفير معبأة مع أقراص ريتونافير. نيرماتريلفير هو مثبط البروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة، وريتونافير هو مثبط بروتياز مرتبط بـ HIV-1 ومثبط CYP3A.

### نيرماتريلفير

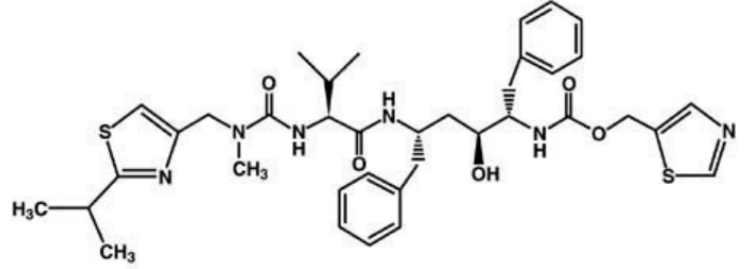
الاسم الكيميائي للمادة الفعالة في نيرماتريلفير هو  $(1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide$ . ولها صيغة جزيئية  $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$  ووزن جزيئي يبلغ 499.54. يحتوي نيرماتريلفير على الصيغة الهيكلية التالية:



يتوفر نيرماتريلفير في شكل أقراص مغلقة فورية الإطلاق. يحتوي كل قرص على 150 ملغ نيرماتريلفير مع المكونات غير الفعالة التالية: ثاني أكسيد السيليكون الغرواني، صوديوم كروس كارميلوز، أحادي هيدرات اللاكتوز، سليلوز بلوري مكروي، وفومارات ستيريل الصوديوم. وفيما يلي المكونات الموجودة في غلاف القرص: هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز، وأكسيد الحديد الأحمر، وبولي إيثيلين جليكول، وثاني أكسيد التيتانيوم.

### ريتونافير

ريتونافير محدد كيميائيًا على أنه  $10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic\ acid, 5-thiazolylmethyl\ ester, [5S-(5R^*,8R^*,10R^*,11R^*)]$ . وصيغته الجزيئية  $C_{48}H_{37}N_4O_6S_2$ ، ووزنه الجزيئي 720.95. يحتوي ريتونافير على الصيغة الهيكلية التالية:



يتوفر ريتونافير كأقرص مغلقة. يحتوي كل قرص على 100 ملغ ريتونافير مع المكونات غير الفعالة التالية: فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة اللامائية، وثاني أكسيد السيليكون الغرواني، وكوبوفيدون، وفومارات ستيريل الصوديوم، وأحادي لورات السوربيتان. ويمكن أن يحتوي غلاف القرص على المكونات التالية: السيليكا الغروية اللامائية، وثاني أكسيد السيليكون الغرواني، وهيدروكسي بروبيل السليلوز، وهيبروميلوز، وبولي إيثيلين جليكول، وبوليسوربات 80، وتلك، وثاني أكسيد التيتانيوم.

## 12 الصيدلة السريرية

### 12.1 آلية العمل

نيرماتريلفير هو مثبط ببتيدوميتيك للبروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة، ويُشار إليه أيضًا بالبروتياز 3C-like (3CLpro) أو بروتياز nsp5. تثبيط البروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة يجعله غير قادر على معالجة سلائف البروتينات المتعددة، مما يمنع التكاثر الفيروسي. تثبط نيرماتريلفير نشاط البروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة المؤتلف في اختبار كيميائي حيوي مع  $K_i$  بقيمة 3.1 نانو مولار و  $IC_{50}$  بقيمة 19.2 نانو مولار. تم اكتشاف ارتباط نيرماتريلفير بشكل مباشر بموقع البروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة النشط بواسطة التصوير الكريستالي بالأشعة السينية.

ريتونافير هو أحد مثبطات البروتياز الرئيسي ( $M^{pro}$ ) لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV-1) ولكنه غير نشط ضد فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة. يثبط ريتونافير أيضًا نيرماتريلفير بواسطة CYP3A، مما يؤدي إلى زيادة تركيزات نيرماتريلفير في البلازما.

### 12.3 الحرائك الدوائية

تمت دراسة الحرائك الدوائية لنيرماتريلفير/ريتونافير على مشاركين أصحاء.

يُعطى ريتونافير مع نيرماتريلفير كمعزز للحرائك الدوائية مما يؤدي إلى تركيزات جهازية أعلى وعمر نصف أطول لنيرماتريلفير، وبالتالي يدعم نظام إعطاء مرتين يوميًا.

عند تناول نيرماتريلفير/ريتونافير عن طريق الفم، يبدو أن الزيادة في التعرض الجهازية أقل من الجرعة النسبية حتى 750 ملغ كجرعة واحدة وحتى 500 ملغ مرتين يوميًا كجرعات متعددة. وصلت الجرعات اليومية مرتين على مدار 10 أيام إلى حالة الثبات في اليوم 2 مع تراكم بمقدار ضعفين تقريبًا. خصائص الحرائك الدوائية لنيرماتريلفير/ريتونافير مبينة في الجدول 2.

**الجدول 2: خصائص الحرائك الدوائية لنيرماتريلفير وريتونافير لدى المشاركين الأصحاء**

ريتنافير	نيرماتريلفير (عند إعطائه مع ريتونافير)	
		<b>الامتصاص</b>
3.98 <sup>أ</sup>	3.00	$T_{max}$ (h)، المتوسط
		<b>التوزيع</b>
99-98%	69%	نسبة الارتباط بروتينات البلازما البشرية
0.14 <sup>ب</sup>	0.60	نسبة الدم إلى البلازما
112.4 <sup>ب</sup>	104.7 <sup>ب</sup>	$V_z/F$ (L)، المتوسط
		<b>الإقصاء</b>
الأبيض الكبدي	الإطراح الكلوي	الطريق الرئيسي للإطراح
6.15 <sup>أ</sup>	6.05	نصف العمر ( $t_{1/2}$ ) (ساعة)، المتوسط
13.92 <sup>ب</sup>	8.99 <sup>ب</sup>	التصفية الفموية (CL/F)، المتوسط
		<b>الأيض</b>
CYP3A4 الرئيسي، CYP2D6 الثانوي	الحد الأدنى	المسارات الأيضية
		<b>الإخراج</b>
86.4% <sup>د</sup>	35.3% <sup>د</sup>	نسبة المواد المتعلقة بالعقار في البراز
11,3% <sup>د</sup>	49.6% <sup>د</sup>	نسبة المواد المتعلقة بالعقار في البول

- أ. يمثل البيانات بعد جرعة واحدة تبلغ 300 ملغ نيرماتريلفير (تركيبية عدد 2 قرص × 150 ملغ) يتم إعطاؤها مع قرص ريتونافير 100 ملغ لمشاركين أصحاء.  
 ب. 300 ملغ نيرماتريلفير (تركيبية مستعلق فموي) و 100 ملغ ريتونافير (تركيبية أقراص) يتم إعطاؤها معًا مرتين يوميًا لمدة 3 أيام.  
 ج. نسبة خلايا الدم الحمراء إلى البلازما.  
 د. نيرماتريلفير هو ركيزة CYP3A4 ولكن تصبح التصفية الأيضية في الحد الأدنى عند إعطائه مع ريتونافير.  
 هـ. تم التحديد بواسطة تحليل <sup>19</sup>F-NMR بعد 300 ملغ معلق فموي معزز بـ 100 ملغ ريتونافير عند 0 ساعة، و 12 ساعة، و 24 ساعة.  
 و. يُحدد من خلال تحليل C<sup>14</sup> بعد 600 ملغ محلول فموي ريتونافير C<sup>14</sup>.

بيانات الحرائك الدوائية للجرعة الواحدة لعقار باكسلوفيد لدى المشاركين الأصحاء موضحة أدناه (الجدول 3).

**الجدول 3: الحرائك الدوائية لجرعة واحدة من نيرماتريلفير بعد تناول جرعة 300 ملغ/100 ملغ من نيرماتريلفير/ريتونافير لدى المشاركين الأصحاء**

نيرماتريلفير (العدد = 12)	معلومات الحرائك الدوائية (الوحدات)
2.21 (33)	$C_{max}$ (ميكروغرام/مل)
23.01 (23)	$AUC_{inf}$ (ميكروغرام*ساعة/مل)
3.00 (1.02-6.00)	$T_{max}$ (ساعة)
6.05 ± 1.79	$T_{1/2}$ (ساعة)

يمثل البيانات من قرصين نيرماتريلفير × 150 ملغ. القيم معروضة كمتوسط هندسي (النسبة الهندسية % CV) باستثناء المتوسط (النطاق) الخاص بالوقت المنقضي حتى بلوغ تركيز الدواء الأقصى والمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لـ  $T_{1/2}$ .

**تأثير الطعام على الامتصاص الفموي لنيرماتريلفير**

أدى تناول جرعة من وجبة عالية الدهون إلى زيادة تعرض نيرماتريلفير بشكل طفيف (زيادة بنسبة 15% تقريباً في متوسط  $C_{max}$  وزيادة بنسبة 1.6% في متوسط  $AUC_{last}$ ) بالنسبة لحالات الصيام بعد إعطاء تركيبة معلق من نيرماتريلفير بالتزامن مع أقراص ريتونافير.

**فئات معينة**

لم تُقيم الحرائك الدوائية لنيرماتريلفير/ريتونافير بناءً على العمر والجنس.

**المرضى الأطفال**

لم يتم تقييم الحرائك الدوائية لنيرماتريلفير/ريتونافير لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا.

باستخدام نموذج الحرائك الدوائية للفئات، من المتوقع أن يؤدي نظام الجرعات إلى حالة ثابتة من تعرض البلازما الخاصة بنيرماتريلفير لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عامًا أو أكبر ويزنون 40 كجم على الأقل مقارنةً بتلك التي لوحظت لدى البالغين بعد التعديل حسب وزن الجسم.

كان التعرض الجهازي لدى المشاركين اليابانيين أقل عددياً لكن ليس مختلفاً سريريًا بشكل ذي معنى مقارنة بالمشاركين الغربيين.

## المرضى الذين يعانون من قصور كلوي

قارنت دراسة مفتوحة التسمية الحرائك الدوائية لنيرماتريليفير/ريتونافير لدى مشاركين بالغين أصحاء ومشاركين مصابين بقصور كلوي خفيف (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 60$  إلى  $> 90$  مل/دقيقة)، ومتوسط (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $\leq 30$  إلى  $> 60$  مل/دقيقة)، وشديد (معدل الترشيح الكبيبي التقديري  $> 30$  مل/دقيقة) بعد إعطاء جرعة فموية واحدة لنيرماتريليفير 100 ملغ مُعززة بريتونافير 100 ملغ تم إعطاؤها عند 0، 12، و24 ساعة. بالمقارنة مع المجموعة الضابطة من المشاركين الأصحاء الذين لا يعانون من قصور كلوي، كان  $C_{max}$  و  $AUC_{inf}$  لنيرماتريليفير لدى المرضى المصابين بقصور كلوي خفيف أعلى بنسبة 30% و24%، وبالنسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي متوسط أعلى بنسبة 38% و87%، وبالنسبة للمرضى المصابين بقصور كلوي شديد أعلى بنسبة 48% و204%، على التوالي (الجدول 4).

## الجدول 4: تأثير القصور الكلوي على الحرائك الدوائية لنيرماتريليفير/ريتونافير

وظائف كلوية طبيعية (العدد = 8)	قصور كلوي خفيف (العدد = 8)	قصور كلوي متوسط (العدد = 8)	قصور كلوي شديد (العدد = 8)
$C_{max}$ (ميكروغرام/مل) 1.60 (31)	2.08 (29)	2.21 (17)	2.37 (38)
$AUC_{inf}$ (ميكروغرام*ساعة/مل) 14.46 (20)	17.91 (30)	27.11 (27)	44.04 (33)
$T_{max}$ (ساعة) 2.0 (4.0 - 1.0)	2.0 (3.0 - 1.0)	2.50 (6.0 - 1.0)	3.0 (6.1 - 1.0)
$T_{1/2}$ (ساعة) 1.82 ± 7.73	1.53 ± 6.60	3.42 ± 9.95	3.32 ± 13.37

القيم معروضة كمتوسط هندسي (النسبة الهندسية % CV) باستثناء المتوسط (النطاق) الخاص بالوقت المنقضي حتى بلوغ تركيز الدواء الأقصى والمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لـ  $T_{1/2}$ .

## المرضى المصابون بقصور كبدي

أدت جرعة فموية واحدة 100 ملغ نيرماتريليفير معززة بـ 100 ملغ ريتونافير عند 12 ساعة، و 0 ساعة، و 12 ساعة و 24 ساعة لمشاركين مصابين بقصور كبدي متوسط إلى تعرضات مماثلة عند المقارنة بالمشاركين الذين يتمتعون بوظائف كبد طبيعية (الجدول 5).

## الجدول 5: تأثير القصور الكبدي على الحرائك الدوائية لنيرماتريليفير/ريتونافير

وظائف كبد طبيعية (العدد = 8)	قصور كبدي متوسط (العدد = 8)
$C_{max}$ (ميكروغرام/مل) 1.89 (20)	1.92 (48)
$AUC_{inf}$ (ميكروغرام*ساعة/مل) 15.24 (36)	15.06 (43)
$T_{max}$ (ساعة) 2.0 (2.1 - 0.6)	1.5 (2.0 - 1.0)
$T_{1/2}$ (ساعة) 2.10 ± 7.21	1.57 ± 5.45

القيم معروضة كمتوسط هندسي (النسبة الهندسية % CV) باستثناء المتوسط (النطاق) الخاص بالوقت المنقضي حتى بلوغ تركيز الدواء الأقصى والمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لـ  $T_{1/2}$ .

لم تتم دراسة نيرماتريليفير/ريتونافير على المرضى المصابين بقصور كبدي شديد.

## دراسات التفاعلات الدوائية التي أجريت باستخدام نيرماتريليفير

تشير بيانات خارج الجسم الحي إلى أن نيرماتريليفير هو ركيزة لـ MDR1 (P-gp) و 3A4 البشري، ولكنه ليس ركيزة لـ BCRP البشري، أو MATE1، أو MATE2K، أو NTCP، أو OAT1، أو OAT2، أو OAT3، أو OCT1، أو OCT2، أو PEPT1، أو OATPs، أو 1B1، أو 1B3، أو 2B1، أو 4C1.

لا يثبط نيرماتريليفير CYP1A2، أو CYP2B6، أو CYP2C8، أو CYP2C9، أو CYP2C19، أو CYP2D6 بشكل عكسي خارج الجسم الحي بتركيزات ذات صلة سريريًا. لدى نيرماتريليفير القدرة على تثبيط CYP3A4 بشكل قابل للعكس ويعتمد على الوقت وتثبيط (P-gp) MDR1.

لا يحقّز نيرماتريليفير أيّ CYPs بتركيزات ذات صلة سريريًا.



## دراسات التفاعلات الدوائية التي أجريت باستخدام ريتونافير

تشير دراسات خارج الجسم الحي إلى أن ريتونافير هو في الأساس ركيزة لـ CYP3A. يبدو أيضًا أن ريتونافير ركيزة لـ CYP2D6 التي تساهم في تكوين مستقلب أكسدة إيزوبروبيل ثيازول M-2.

ريتونافير هو مثبط لـ CYP3A وبدرجة أقل لـ CYP2D6. يبدو أن ريتونافير يحفز CYP3A، وCYP1A2، وCYP2C9، وCYP2C19، وCYP2B6 بالإضافة إلى إنزيمات أخرى، بما في ذلك ناقلة الجلوكورونوسيل.

تأثيرات الاستخدام المتزامن لعقار باكسلوفيد مع إيتراكونازول (مثبط CYP3A) وكاربامازيبين (محفز CYP3A) على  $C_{max}$  و AUC الخاصين بالعقار نيرماتريلفير ملخصة في الجدول 6 (تأثير العقاقير الأخرى على نيرماتريلفير).

### الجدول 6: التفاعلات الدوائية: معلمات الحرائك الدوائية لعقار نيرماتريلفير في وجود العقاقير التي يتم تناولها بالتزامن

النسبة المئوية (برفقة عقار يُعطى بالتزامن/بمفرده) لمعلمات الحرائك الدوائية لعقار نيرماتريلفير (90% CI)؛ لا يوجد تأثير = 100		العدد	الجرعة (الجدول الزمني)		العقار الذي يتم تناوله بالتزامن
AUC <sup>أ</sup>	C <sub>max</sub>		نيرماتريلفير/ريتونافير	العقار الذي يتم تناوله بالتزامن	
44.50 (33.77، 58.65)	56.82 (47.04، 68.62)	9	300 ملغ/100 ملغ مرتين يوميًا (5 جرعات)	300 ملغ مرتين يوميًا (16 جرعة)	كاربامازيبين <sup>ب</sup>
138.82 (129.25، 149.11)	118.57 (112.50، 124.97)	11	300 ملغ/100 ملغ مرتين يوميًا (5 جرعات)	200 ملغ مرة واحدة يوميًا (8 جرعات)	إيتراكونازول

الاختصارات: AUC = المنطقة تحت منحنى زمن تركيز البلازما؛ CI = حدود الثقة؛ C<sub>max</sub> = تركيزات المصل القصوى.

أ. بالنسبة إلى كاربامازيبين، AUC<sub>inf</sub> = AUC، بالنسبة إلى إيتراكونازول، AUC<sub>tau</sub> = AUC.

ب. تمت معايرة كاربامازيبين حتى 300 ملغ مرتين يوميًا من اليوم 8 حتى اليوم 15 (على سبيل المثال، 100 ملغ مرتين يوميًا من اليوم 1 حتى اليوم 3 و200 ملغ مرتين يوميًا من اليوم 4 حتى اليوم 7).

تأثيرات الاستخدام المتزامن لعقار باكسلوفيد مع ميدازولام (ركيزة CYP3A4) أو دابيجاتران (ركيزة P-gp) على  $C_{max}$  و AUC ميدازولام ودايجاتران، على التوالي، ملخصة في الجدول 7.

### الجدول 7: تأثير نيرماتريلفير/ريتونافير على الحرائك الدوائية للعقار الذي يتم تناوله بالتزامن

نسبة اختبار/مرجع المتوسطات الهندسية (90% CI)؛ لا يوجد تأثير = 100		العدد	الجرعة (الجدول الزمني)		العقار الذي يتم تناوله بالتزامن
AUC <sup>أ</sup>	C <sub>max</sub>		نيرماتريلفير/ريتونافير	العقار الذي يتم تناوله بالتزامن	
1430.02 (1204.54، 1697.71)	368.33 (318.91، 425.41)	10	300 ملغ/100 ملغ مرتين يوميًا (9 جرعات)	2 ملغ (جرعة واحدة)	ميدازولام <sup>ب</sup>
194.47 (155.29، 243.55)	233.06 (172.14، 315.54)	24	300 ملغ/100 ملغ مرتين يوميًا (5 جرعات) <sup>ب</sup>	75 ملغ (جرعة واحدة)	دايجاتران <sup>ب</sup>

الاختصارات: AUC = المنطقة تحت منحنى زمن تركيز البلازما؛ CI = حدود الثقة؛ C<sub>max</sub> = تركيزات المصل القصوى.

أ. AUC<sub>inf</sub> = AUC لكل من ميدازولام ودايجاتران.

ب. بالنسبة لعقار ميدازولام، الاختبار = نيرماتريلفير/ريتونافير بالإضافة إلى ميدازولام، المرجع = ميدازولام. ميدازولام هو ركيزة مؤشر لـ 4A3CYP. بالنسبة لدايجاتران، الاختبار = نيرماتريلفير/ريتونافير زائد دابيجاتران، المرجع = دابيجاتران. دابيجاتران هو ركيزة مؤشر لـ P-gp.

أظهر نيرماتريلفير نشاطًا مضادًا للفيروسات ضد عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (عزلة USA-WA1/2020) للخلايا الظهارية القصيبية البشرية العادية المتميزة (dNHBE) مع قيم  $EC_{50}$  و  $EC_{90}$  تبلغ 62 نانو مولار و 181 نانو مولار، على التوالي، بعد 3 أيام من التعرض للعقار.

كان لعقار نيرماتريلفير نشاط مضاد للفيروسات في مزرعة الخلايا مشابه (قيم  $EC_{50}$  تبلغ  $\geq 3$  أضعاف بالنسبة إلى USA-WA1/2020) مقابل عزلات فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة التي تنتمي إلى المتغيرات ألفا (B.1.1.7)، وجاما (P.1)، ودلتا (B.1.617.2)، ولاميدا (C.37)، ومو (B.1.621)، وأوميكرون (BA.1, B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, و BA.4). كان المتغير بيتا (B.1.351) هو المتغير الأقل عرضة للاختبار مع حساسية مخفضة بمقدار 3.7 أضعاف تقريبًا بالنسبة للعزلة USA-WA1/2020.

#### النشاط المضاد للفيروسات المضاد لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة في النماذج الحيوانية

أظهر نيرماتريلفير نشاطًا مضادًا للفيروسات في BALB/c و 129 فأرًا مصابًا بفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة المعدل للفئران. أدى بدء تناول نيرماتريلفير عن طريق الفم بجرعة 300 ملغ/كجم أو 1000 ملغ/كجم مرتين يوميًا بعد التلقيح بـ 4 ساعات أو بدء 1000 ملغ/كجم مرتين يوميًا بعد 12 ساعة من التلقيح إلى انخفاض العيار الفيروسي للرئة ومؤشرات تحسن للمرض (فقدان الوزن وأمراض الرئة) مقارنة بالحيوانات المعالجة بالدواء الوهمي.

بالإضافة إلى ذلك، تم تقييم الأنشطة المضادة للفيروسات لنيرماتريلفير وحدها (300 ملغ/كجم مرتين يوميًا)، وريتونافير وحده (50 ملغ/كجم مرتين يوميًا)، ونيرماتريلفير مع ريتونافير (300 ملغ/كجم + 50 ملغ/كجم مرتين يوميًا) في الفئران BALB/c المصابة بعدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة المعدل بالفأر. بدأت الجرعات بعد مرور 4 ساعات من تلقي اللقاح. لم يؤثر ريتونافير وحده على العيار الفيروسي للرئة أو أمراض الرئة. ومع ذلك، أدت توليفة نيرماتريلفير مع ريتونافير إلى تقليل العيار الفيروسي للرئة وأمراض الرئة مقارنة بنيرماتريلفير وحده.

#### مقاومة الفيروسات في مزرعة الخلايا والمقاييسات الكيميائية الحيوية

تم تحديد بقايا عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة  $M^{pro}$  التي من المحتمل أن تكون مرتبطة بمقاومة النيرماتريلفير باستخدام مجموعة متنوعة من الطرق، بما في ذلك اختبار مقاومة عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة، واختبار فيروسات عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة المؤتلفة مع بدائل  $M^{pro}$ ، ومقاييسات كيميائية حيوية مع بدائل عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة  $M^{pro}$  التي تحتوي على الأحماض الأمينية. يشير الجدول 8 إلى بدائل  $M^{pro}$  وتوليفات من بدائل  $M^{pro}$  التي تمت ملاحظتها في عدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة الذي اختاره نيرماتريلفير في مزرعة الخلايا. تُدرج بدائل  $M^{pro}$  الفردية بغض النظر عما إذا كانت قد حدثت وحدها أو مع بدائل  $M^{pro}$  الأخرى. لاحظ أن بدائل  $M^{pro}$  S301P T3041 تتداخل مع مواضع P6 P3 لموقع الشق nsp5/nsp6 الموجود عند الطرف C لـ  $M^{pro}$ . لم يتم ربط البدائل في مواقع شق  $M^{pro}$  الأخرى بمقاومة نيرماتريلفير في مزرعة الخلايا. الأهمية السريرية لهذه البدائل غير معروفة.



لم يكن الارتداد الفيروسي للحمض النووي الريبوزي بعد العلاج مرتبطًا بالنتيجة السريرية الأولية لدخول المستشفى بسبب كوفيد-19 أو الوفاة لأي سبب حتى اليوم 28 بعد الدورة الواحدة التي استمرت 5 أيام من العلاج بعقار باكسلوفيد. كما لم يرتبط الارتداد الفيروسي للحمض النووي الريبوزي بعد العلاج بمقاومة العقار كما تم قياسه بتسلسل M<sup>pro</sup>. الأهمية السريرية لحالات زيادة الحمض النووي الريبوزي الفيروسي بعد العلاج بعقار باكسلوفيد أو الدواء الوهمي غير معروفة.

### المقاومة التبادلية

لا يُتوقع حدوث مقاومة تبادلية بين نيرماتريليفير والأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة أو مولنوبرافير أو ريمديسيفير بسبب اختلاف آليات عملها.

## 13 علم السموم غير السريري

### 13.1 التسرطن، الطفرات، ضعف الخصوبة

#### نيرماتريليفير

لم يتم إجراء دراسات التسرطن على نيرماتريليفير.

كان نيرماتريليفير سلبياً للنشاط الطافر أو المكسر في بطارية مقاييسات خارج الجسم الحي وفي الجسم الحي بما في ذلك مقاييسات الطفرة العكسية البكتيرية Ames باستخدام *S. typhimurium* and *E. coli*، ومقاييسات النواة الدقيقة خارج الجسم الحي باستخدام خلايا 6TK الأرومة الليمفاوية البشرية، ومقاييسات النواة الدقيقة الخاصة بالفئران في الجسم الحي.

في دراسة للخصوبة والتطور الجنيني المبكر، تم إعطاء نيرماتريليفير عن طريق الفم لفئران ذكور وإناث بجرعات تبلغ 60 أو 200 أو 1000 ملغ/كجم/اليوم مرة واحدة يومياً بدءاً من 14 يوماً قبل التزاوج، وطوال مرحلة التزاوج، واستمرت حتى اليوم 6 من الحمل للإناث وبإجمالي 32 جرعة للذكور. لم تكن هناك أي آثار على الخصوبة، أو الأداء التناسلي، أو النمو المبكر للجنين مع جرعات تصل إلى 1000 ملغ/كجم/اليوم، مما أدى إلى تعرض جهاز (24AUC) أعلى 4 مرات تقريباً من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد.

#### ريتونافير

تم إجراء دراسات التسرطن الخاصة بريتونافير على الفئران والجرذان. في الفئران الذكور، عند مستويات 50 أو 100 أو 200 ملغ/كجم/اليوم، كانت هناك زيادة معتمدة على الجرعة في حدوث كل من الأورام الغدية والأورام الغدية المركبة والسرطانات في الكبد. استناداً إلى قياسات AUC، كان التعرض للجرعة العالية أعلى بحوالي ضعفين (لدى الذكور) من التعرض لدى البشر بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد. لم تظهر أي آثار تسرطن لدى الإناث عند تناول الجرعات التي تم اختبارها. كان التعرض للجرعة العالية أعلى بحوالي 4 أضعاف (لدى الإناث) من التعرض لدى البشر بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد. بالنسبة للجرذان التي تم إعطاؤها مستويات 7 أو 15 أو 30 ملغ/كجم/اليوم، لم تكن هناك آثار تسرطن. في هذه الدراسة، كان التعرض للجرعة العالية حوالي 36% من التعرض لدى البشر بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد.

تم التوصل إلى أن ريتونافير سلبى بالنسبة للنشاط الطافر أو المكسر في بطارية مقاييسات خارج الجسم الحي وفي الجسم الحي بما في ذلك مقاييسات الطفرة العكسية البكتيرية Ames باستخدام *S. typhimurium* and *E. coli*، ومقاييسات لمقومة الفأر، واختبار النواة الدقيقة للفأر، ومقاييسات الانحراف الكروموسومي في الخلايا الليمفاوية البشرية.

لم يحدث ريتونافير أي آثار على الخصوبة لدى الجرذان عند التعرض للعقار بما يقرب من ضعفين (للذكور) و 4 أضعاف (للإناث) أعلى من التعرض لدى البشر بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد.

### 13.2 علم السموم الحيواني و/أو علم الصيدلة

شملت الدراسات التي أجريت على نيرماتريليفير دراسات سمية الجرعة المتكررة على الجرذان (14 يوماً) والقروود (15 يوماً). أدى تكرار تناول الجرذان لجرعات يومية عن طريق الفم تصل إلى 1000 ملغ/كجم/اليوم إلى آثار غير عكسية على الدم والكبد والغدة الدرقية. لم يكن لجميع نتائج أمراض الدم والتخثر (أي الزيادات في زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرمبوبلاستين الجزئي المنشط (APTT)) أي ارتباطات سريرية

أو مجهرية، وتعافت جميع النتائج تمامًا في نهاية فترة التعافي البالغة أسبوعين. كانت نتائج الكبد (أي، الحد الأدنى إلى المعتدل من تضخم وتفجى الخلايا الكبدية المحيطة بوريد الباب) والغدة الدرقية (أي، تضخم الخلايا الجريبية الدرقية) متسقة مع الآثار التكميلية الثانوية المتعلقة بالزيادة الناجمة عن الإنزيمات الدقيقة في تصفية هرمون الغدة الدرقية في الكبد، وهي آلية معروفة بأن الجردان حساسة لها بشكل خاص مقارنةً بالبشر. كانت جميع النتائج التي لوحظت في الكبد والغدة الدرقية منخفضة الشدة وحدثت في غياب التغيرات المرتبطة بمعلمات الباثولوجيا السريرية، وتم التعافي من جميع هذه النتائج بالكامل. لم تلاحظ أي تأثيرات عكسية عند جرعات تصل إلى 1000 ملغ/كجم/اليوم، مما يؤدي إلى تعرض جهازي أعلى بحوالي 4 مرات من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد. كانت النتائج المتعلقة بعقار نيرماتريلفير بعد تكرار تناول القروود للجرعات عن طريق الفم لمدة 15 يومًا مقصورة على القيء وزيادة الفيبرينوجين. يمكن أن تُعزى زيادة الفيبرينوجين إلى حالة التهابية ولكن لا يوجد رابط مجهري. عند الجرعة العالية التي تبلغ 600 ملغ/كجم/اليوم، كان التعرض الجهازي لدى القروود أعلى بنحو 18 مرة من التعرض بالجرعة البشرية المصرح بها من عقار باكسلوفيد.

## 14 الدراسات السريرية

### 14.1 الفعالية على المشاركين المعرضين لخطر مرتفع من التطور إلى مرض كوفيد-19 الشديد

تستند البيانات التي تدعم تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ هذا إلى تحليل EPIC-HR (NCT04960202)، وهي دراسة في المرحلة 3/2، عشوائية التوزيع، مزدوجة التعمية، مراقبة بدواء وهمي على مشاركين بالغين غير مقيمين في المستشفى مصابين بأعراض مع تشخيص مؤكد مختبريًا لعدوى فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة. كان المشاركون المؤهلون يبلغون من العمر 18 عامًا أو أكبر ولديهم واحد على الأقل من عوامل الخطر التالية للتفاقم إلى مرض شديد: مرض السكري، أو الوزن الزائد (مؤشر كتلة الجسم <25)، أو مرض الرئة المزمن (بما في ذلك الربو)، أو مرض الكلى المزمن، أو مدخن حالي، أو مرض مثبط للمناعة أو علاج مثبط للمناعة، أو أمراض القلب والأوعية الدموية، أو ارتفاع ضغط الدم، أو داء فقر الدم المنجلي، أو اضطرابات النمو العصبي، أو السرطان النشط، أو الاعتماد التكنولوجي المرتبط بالطب، أو كان عمره 60 عامًا أو أكبر بغض النظر عن الأمراض المصاحبة. تم تضمين المشاركون الذين ظهرت عليهم أعراض كوفيد-19 لمدة ≥5 أيام في الدراسة. تم توزيع المشاركون عشوائيًا (1:1) لتلقي عقار باكسلوفيد (نيرماتريلفير/ريتونافير 300 ملغ/100 ملغ) أو الدواء الوهمي عن طريق الفم كل 12 ساعة لمدة 5 أيام. استبعدت الدراسة الأشخاص الذين لديهم تاريخ سابق للإصابة بعدوى كوفيد-19 أو تطعيم. كانت نقطة النهاية الرئيسية للفعالية هي نسبة المشاركون المتواجدين في المستشفى بسبب كوفيد-19 أو الوفاة لأي سبب حتى اليوم 28. تم إجراء التحليل في مجموعة تحليل قصد العلاج المعدل (MITT) (جميع المشاركون الذين تم علاجهم لديهم ظهور أعراض عند 32 أيام والذين لم يتلقوا عند خط الأساس علاج mAb العلاجي لكوفيد-19 ومن غير المتوقع أن يتلقوه)، ومجموعة التحليل MITT1 (جميع المشاركون الذين تم علاجهم لديهم ظهور أعراض عند 52 أيام والذين لم يتلقوا عند خط الأساس علاج mAb العلاجي لكوفيد-19 ومن غير المتوقع أن يتلقوه)، ومجموعة التحليل 2MITT (جميع المشاركون الذين تم علاجهم لديهم ظهور أعراض عند 52 أيام).

تم توزيع ما مجموعه 2246 مشاركًا عشوائيًا لتلقي إما عقار باكسلوفيد أو الدواء الوهمي. عند خط الأساس، كان متوسط العمر 46 عامًا؛ وكان 51% من الذكور؛ وكان 72% بيضًا، وكان 5% سودًا، وكان 14% من الآسيويين؛ وكان 45% من أصل إسباني أو لاتيني؛ وظهرت على 66% من المشاركين أعراض عند 32 أيام من بدء علاج الدراسة؛ وكان 47% من المشاركين سلبيين سيرولوجيًا عند خط الأساس؛ وكان متوسط تساقط الحمض النووي الريبي الفيروسي (SD) الأساسي في عينات البلعوم الأنفي  $4.63 \log_{10}$  نسخ/مل (2.87)؛ وكان لدى 26% من المشاركين تساقط الحمض النووي الريبي الفيروسي عند خط الأساس بمقدار  $7 \log_{10}$ ؛ وكان 6% من المشاركين إما تلقوا أو من المتوقع أن يتلقوا علاجًا بالأجسام المضادة أحادية النسيلة لعلاج كوفيد-19 في وقت التوزيع العشوائي وتم استبعادهم من تحليلات MITT و MITT1.

كانت الخصائص الديموغرافية وخصائص المرض عند خط الأساس متوازنة بين مجموعتي عقار باكسلوفيد والدواء الوهمي.

يقدم الجدول 9 نتائج نقطة النهاية الرئيسية في مجموعة تحليل MITT1. بالنسبة لنقطة النهاية الرئيسية، كان الانخفاض النسبي في المخاطر في مجموعة تحليل MITT1 لعقار باكسلوفيد مقارنةً بالدواء الوهمي 88% (95% CI: 75%، 94%).

**الجدول 9: نتائج الفعالية لدى البالغين غير المقيمين في المستشفى المصابين بكوفيد-19 الذين تم إعطاؤهم جرعات خلال 5 أيام من بدء الأعراض ولم يتلقوا علاجاً بالأجسام المضادة أحادية النسيلة لكوفيد-19 عند خط الأساس (مجموعة التحليل MITT1)**

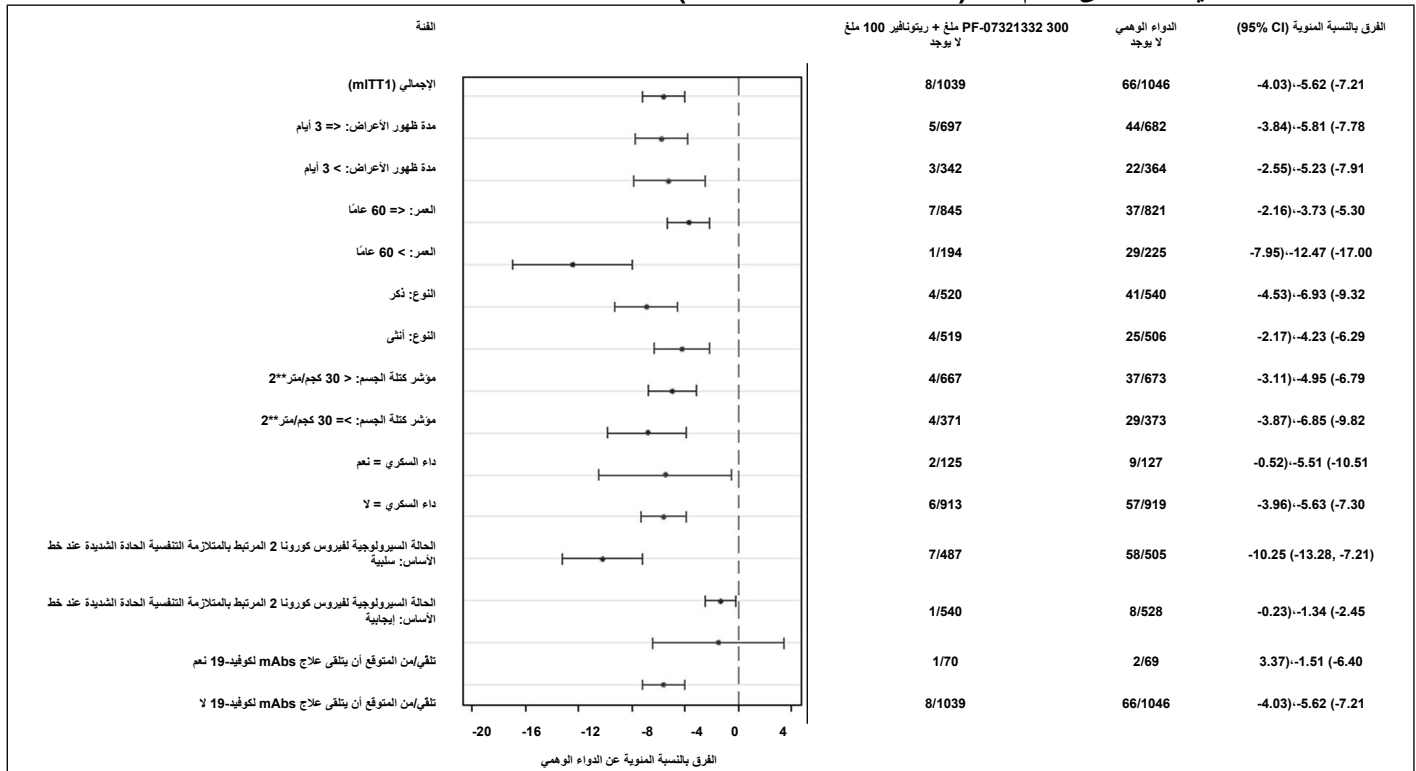
الدواء الوهمي (العدد = 1046)	دواء عقار باكسلوفيد (العدد = 1039)	
دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 أو الوفاة لأي سبب حتى اليوم 28		
66 (6.3%)	8 (0.8%)	العدد (%)
الانخفاض بالنسبة إلى الدواء الوهمي [95% CI]، %		
12 (1.1%)	0	معدل الوفيات لكل الأسباب حتى اليوم 28، %

الاختصارات: CI = حدود الثقة. استند تحديد الفعالية الأولية إلى تحليل مؤقت مخطط لـ 780 مشاركاً في مجموعة MITT. كان الانخفاض المقدر في المخاطر -6.3% مع حدود ثقة 95% (-9.0%، -3.6%) والقيمة الاحتمالية ثنائية الجانب <0.0001. تم حساب النسبة التراكمية المقدر للمشاركين الذين تم إدخالهم المستشفى أو الوفاة بحلول اليوم 28 لكل مجموعة علاج باستخدام طريقة كابلان-ماير، حيث تمت مراقبة المشاركين الذين لم يدخلوا المستشفى وحالة الوفاة حتى اليوم 28 في وقت إيقاف الدراسة.

لوحظت نتائج متسقة في مجموعات التحليل MITT و MITT2. تم تضمين إجمالي 1379 مشاركاً في مجموعة التحليل MITT. كانت معدلات الأحداث 697/5 (0.72%) في مجموعة عقار باكسلوفيد، و44/682 (6.45%) في مجموعة الدواء الوهمي. كان المتغير الرئيسي لفيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة في كلتا المجموعتين العلاجيتين هو دلتا (98%)، بما في ذلك الأفرع الحيوية J و 21A و 21B.

لوحظت اتجاهات مماثلة عبر المجموعات الفرعية من المشاركين (انظر الشكل 1). تُعتبر تحليلات المجموعات الفرعية هذه استكشافية.

**الشكل 1: البالغون المصابون بكوفيد-19 الذين تم إعطاؤهم جرعات خلال 5 أيام من بدء الأعراض مع دخول المستشفى بسبب كوفيد-19 أو الوفاة من أي سبب حتى اليوم 28 (البروتوكول C4671005)**



N = عدد المشاركين في فئة مجموعة التحليل.

تستند جميع الفئات إلى مجموعة MITT1 باستثناء علاج mAb لكوفيد-19 الذي يعتمد على مجموعة MITT2. تحددت الإيجابية المصلية بالنتائج الإيجابية في مقاييس Elecsys anti-SARS-CoV-2 S أو مقاييس Elecsys anti-SARS-CoV-2 (N). يتم عرض الفرق بين النسب في مجموعتي العلاج وحدود ثقنها 95% بناءً على التقريب العادي للبيانات.

فيما يتعلق بالدواء الوهمي، كان علاج عقار باكسلوفيد مرتبطاً بانخفاض أكبر في مستويات الحمض النووي الريبوزي الفيروسي بمقدار 0.9 log<sub>10</sub> نسخ/مل في عينات البلعوم الأنفي حتى اليوم 5، مع نتائج مماثلة لوحظت في مجموعات التحليل MITT و MITT1 و MITT2.

عقار باكسلوفيد عبارة عن أقراص نيرماتريلفير معبأة مع أقراص ريتونافير. يتم توفيره في عبوتي جرعة مختلفتين.

يتم توفير أقراص نيرماتريلفير وأقراص ريتونافير في تجاويف شرائط منفصلة داخل نفس الشريط المقاوم لعبث الأطفال.

الوصف	NDC	المحتوى	عبوة الجرعة
أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". أقراص ريتونافير: أقراص بيضاء، بيضاوية، مغلفة، منقوش عليها الشعار "a" والرمز NK.	0069-1085-30	تحتوي كل عبوة كرتون على: 30 قرصًا مقسمين في 5 أشربة جرعات يومية	300 ملغ نيرماتريلفير؛ 100 ملغ ريتونافير
أو			
أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". أقراص ريتونافير: أقراص مغلفة على شكل كبسولة، بيضاء إلى بيضاء باهتة، منقوش على أحد جانبيها الحرف "H" وعلى الجانب الآخر "R9".	0069-0345-30		
أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". أقراص ريتونافير: أقراص بيضاء، بيضاوية، مغلفة، منقوش عليها الشعار "a" والرمز NK.	0069-1085-06	تحتوي كل بطاقة شريطاً على: 4 أقراص نيرماتريلفير (150 ملغ لكل قرص) و 2 قرص ريتونافير (100 ملغ لكل قرص)	
أو			
أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". أقراص ريتونافير: أقراص مغلفة على شكل كبسولة، بيضاء إلى بيضاء باهتة، منقوش على أحد جانبيها الحرف "H" وعلى الجانب الآخر "R9".	06-0345-0069		
أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فورية الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL". أقراص ريتونافير: أقراص بيضاء، بيضاوية، مغلفة، منقوش عليها الشعار "a" والرمز NK.	0069-1101-20	تحتوي كل عبوة كرتون على: 20 قرصًا مقسمين في 5 أشربة جرعات يومية	150 ملغ نيرماتريلفير؛ 100 ملغ ريتونافير

<p>أقراص نيرماتريلفير: أقراص بيضاوية، وردية اللون، فوربة الإطلاق، مغلفة، منقوش على أحد جانبيها "PFE" وعلى الجانب الآخر "3CL".</p> <p>أقراص ريتونافير: أقراص بيضاء، بيضاوية، مغلفة، منقوش عليها الشعار "a" والرمز NK.</p>	<p>0069-1101-04</p>	<p>تحتوي كل بطاقة شريطاً على:</p> <p>2 قرص نيرماتريلفير (150 ملغ لكل قرص) و 2 قرص ريتونافير (100 ملغ لكل قرص)</p>
--	---------------------	---

أ. يوضح الأقراص التي يجب تناولها في الصباح والتي يجب تناولها في المساء.

## التخزين والمناولة

يُحفظ في درجة حرارة الغرفة الخاضعة للرقابة وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي من 20 درجة مئوية إلى 25 درجة مئوية (68 درجة فهرنهايت إلى 77 درجة فهرنهايت)؛ يُسمح بالرحلات بين 15 درجة مئوية إلى 30 درجة مئوية (59 درجة فهرنهايت إلى 86 درجة فهرنهايت).

## 17 معلومات استشارة المريض

بصفتك ممارس رعاية صحية، يجب عليك إبلاغ المريض و/أو مقدم الرعاية بالمعلومات التي تتوافق مع "صحيفة الحقائق للمرضى والآباء ومقدمي الرعاية" وتزويدهم بنسخة من صحيفة الحقائق هذه قبل إعطاء عقار باكسلوفيد.

## تفاعلات فرط الحساسية

أبلغ المرضى بأنه قد تم الإبلاغ عن تفاعلات فرط حساسية والتأق، حتى بعد جرعة واحدة من عقار باكسلوفيد. انصحهم بإيقاف العقار وإبلاغ مقدم الرعاية الصحية المتابع لهم عند ظهور أول علامة لطفح جلدي أو شرى أو ردود فعل جلدية أخرى، أو صعوبة في البلع أو التنفس، أو أي تورم يشير إلى حدوث وذمة وعائية (على سبيل المثال، تورم الشفتين أو اللسان أو الوجه أو ضيق في الحلق أو بحة في الصوت) أو أعراض أخرى لرد فعل تحسسي [انظر تحذيرات واحتياطات (5.2)].

## تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط

لضمان إعطاء الجرعات المناسبة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط، قم بتوجيه هؤلاء المرضى إلى أنهم سوف يتناولون قرصاً واحداً من نيرماتريلفير بجرعة 150 ملغ مع قرص واحد من ريتونافير بجرعة 100 ملغ مرتين يوميًا لمدة 5 أيام.

في حالة عدم توفر عبوة جرعة عقار باكسلوفيد 150 ملغ؛ 100 ملغ: يجب على الصيدلي الرجوع إلى التعليمات المقدمة بعنوان "معلومات صرف عقار باكسلوفيد<sup>TM</sup> بموجب تصريح الاستخدام في حالات الطوارئ المهمة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط" لصرف عقار باكسلوفيد للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.2)]. ويجب إبلاغ المرضى بأنهم قد تم تعديل بطاقة الشريط اليومي الخاصة بهم للتأكد من تلقيهم للجرعة الصحيحة.

## التفاعلات الدوائية

أبلغ المرضى بأن عقار باكسلوفيد قد يتفاعل مع بعض العقاقير وأنه ممنوع استخدامه مع بعض العقاقير؛ لذلك، يجب نصح المرضى بإبلاغ مقدم الرعاية الصحية في حال استخدام أي دواء بوصفة طبية أو دواء بدون وصفة طبية أو منتجات عشبية [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.4)، وموانع الاستعمال (4)، وتحذيرات واحتياطات (5.1)، والتفاعلات الدوائية (7)].

## تعليمات الاستعمال

أبلغ المرضى بتناول عقار باكسلوفيد مع الطعام أو بدونه حسب التعليمات. انصح المرضى ببلع جميع أقراص عقار باكسلوفيد كاملة وعدم مضغ الأقراص أو كسرها أو سحقها. نبه المريض إلى أهمية إكمال دورة العلاج الكاملة التي تستمر لمدة 5 أيام والعزل المستمر وفقاً لتوصيات الصحة العامة لتحقيق أقصى قدر من التصفية الفيروسية والحد من انتقال فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة. إذا فوّت المريض جرعة من عقار باكسلوفيد خلال 8 ساعات من الوقت المعتاد لتناولها، فيجب عليه تناولها في أقرب وقت ممكن واستئناف جدول الجرعات المعتاد. إذا فوّت المريض جرعة لأكثر من 8 ساعات، فيجب ألا يأخذ الجرعة الفائتة وأن يأخذ بدلاً من ذلك الجرعة التالية في الوقت المحدد بانتظام. ممنوع على المريض مضاعفة الجرعة لتعويض جرعة فائتة [انظر الجرعة وطريقة الاستعمال (2.1)].



للأسئلة العامة، قم بزيارة الموقع الإلكتروني أو اتصل برقم الهاتف الوارد أدناه.

رقم الهاتف	الموقع الإلكتروني
1-877-219-7225 (1-877-C19-PACK)	<a href="http://www.COVID19oralRx.com">www.COVID19oralRx.com</a> [qr code]

للحصول على معلومات طبية حول عقار باكسلوفيد، يرجى زيارة [www.pfizermediminfo.com](http://www.pfizermediminfo.com) أو الاتصال على الرقم 1-800-438-1985.



تم التوزيع بواسطة

**Pfizer Labs**  
Division of Pfizer Inc.  
10017 NY, York New

LAB-1492-11.0  
تمت المراجعة: 26 سبتمبر 2022