

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Paxlovid 150 mg + 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola roża miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirmatrelvir.

Kull pillola bajda miksija b'rita fiha 100 mg ta' ritonavir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita roża ta' 150 mg ta' nirmatrelvir fiha 176 mg ta' lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Nirmatrelvir

Pillola miksija b'rita (pillola).

Roża, ovali, b'daqs ta' madwar 17.6 mm bħala tul u wisa' ta' 8.6 mm, imnaqqxa b' 'PFE' fuq naħa waħda u '3CL' fuq in-naħa l-oħra.

Ritonavir

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli f'forma ta' kapsula, ta' kulur abjad sa abjad jagħti fil-griż, b'daqs ta' madwar 17.1 mm bħala tul u wisa' ta' 9.1 mm, imnaqqxa b' 'H' fuq naħa waħda u 'R9' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Paxlovid huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19) f'adulti u pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg li ma jehtigux ossiġnu supplimentari u li għandhom riskju akbar li jipprogrressaw għal COVID-19 sever (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata fl-adulti hija 300 mg nirmatrelvir (żewġ pilloli ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) kollha meħuda flimkien b'mod orali kull 12-il siegħa għal 5 ijiem.

Pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg

Id-doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg tidher hawn taht fit-Tabella 1.

Tabella 1: Id-doża rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg

Popolazzjoni tal-pazjenti	Doża rakkomandata
Pazjenti pedjatriċi bl-età ta' ≥ 6 snin li jiżnu ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir (żewġ pilloli ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) kollha meħuda flimkien b'mod orali kull 12-il siegħa għal 5 ijiem
Pazjenti pedjatriċi bl-età ta' ≥ 6 snin li jiżnu ≥ 20 sa < 40 kg	150 mg nirmatrelvir (pillola waħda ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) kollha meħuda flimkien b'mod orali kull 12-il siegħa għal 5 ijiem

Attenzjoni speċjali għal pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg sa inqas minn 40 kg

Hemm pakkett speċifiku għal pazjenti pedjatriċi bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg sa inqas minn 40 kg. Dan il-pakkett fih 5 kards tal-folja b'żewġ partijiet separati li kull waħda fiha pillola waħda ta' nirmatrelvir u pillola waħda ta' ritonavir biex jingħataw kull 12-il siegħa.

Paxlovid għandu jingħata kemm jista' jkun malajr wara dijanjosi tal-COVID-19 u fi żmien 5 ijiem mill-bidu tas-sintomi. Huwa rakkomandat li jitlestha l-kors shiħ tat-trattament ta' 5 ijiem anki jekk il-pazjent ikollu jiġi rikoverat l-isptar minhabba COVID-19 sever jew kritiku wara li jibda t-trattament b'dan il-prodott mediċinali.

Jekk pazjent jaqbeż doża fi żmien 8 sigħat mill-hin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jgħodha kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożagġ normali. Jekk il-pazjent jaqbeż doża b'aktar minn 8 sigħat, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża li jkun nesa jiehu u minflok għandu jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari. Il-pazjent m'għandux jiehu doża doppja biex ipatti għal doża li jkun nesa jiehu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment hafif tal-kliwi [rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 60 sa < 90 mL/min]. F'pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR ≥ 30 sa < 60 mL/min) jew b'indeboliment sever tal-kliwi [eGFR < 30 mL/min, inklużi pazjenti b'Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD, *End Stage Renal Disease*) fuq emodijalisi], id-doża għandha titnaqqas kif muri f'Tabella 2 biex jiġi evitat esponiment żejjed. It-trattament għandu jingħata bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum għal 5 ijiem. Fil-jiem li pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ssirilhom emodijalisi, id-doża għandha tingħata wara l-emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 2: Doża u kors irrakkomandati għal pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliwi

Funzjoni tal-kliwi	Jiem ta' trattament	Doża u frekwenza tad-doża
Indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR ≥ 30 sa < 60 mL/min)	Jiem 1-5	150 mg nirmatrelvir (pillola waħda ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) kull 12-il siegħa
Indeboliment sever tal-kliwi (eGFR < 30 mL/min) inklużi dawk li jeħtieġu emodijalisi	Jum 1	300 mg nirmatrelvir (żewġ pilloli ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) darba
	Jiem 2-5	150 mg nirmatrelvir (pillola waħda ta' 150 mg) ma' 100 mg ritonavir (pillola waħda ta' 100 mg) darba kuljum

Abbrevjazzjoni: eGFR=rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata.

Attenzjoni speċjali għal pazjenti b'indeboliment MODERAT tal-kliewi

Hemm pakkett speċifiku għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi. Dan il-pakkett fih 5 kards tal-folja b'żewġ partijiet separati li kull waħda fiha pillola waħda ta' nirmatrelvir u pillola waħda ta' ritonavir biex jingħataw kull 12-il siegħa.

Attenzjoni speċjali għal pazjenti b'indeboliment SEVER tal-kliewi

Hemm pakkett speċifiku għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Dan il-pakkett fih kard tal-folja 1 b'parti separata li fiha żewġ pilloli ta' nirmatrelvir u pillola waħda ta' ritonavir għall-għoti ta' darba f'Jum 1 u erba' partijiet separati addizzjonali li kull waħda fiha pillola waħda ta' nirmatrelvir u pillola waħda ta' ritonavir għall-għoti ta' darba kuljum f'Jiem 2 sa 5.

Għalkemm is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' nirmatrelvir/ritonavir ma ġewx studjati f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi, it-tnaqqis tad-doża f'pazjenti pedjatriċi bl-eżatt ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 40 kg b'indeboliment tal-kliewi għandu jkun parallel ma' dak rakkomandat għall-adulti bl-istess grad ta' indeboliment tal-kliewi (ara Tabella 2) (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi li jiżnu inqas minn 40 kg ma ġietx determinata.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B). Paxlovidm'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni immunokompromessa b'mod sever

Id-data hija limitata f'individwi immunokompromessi b'mod sever. Tul tat-trattament ta' 10 ijiem jista' jgħin biex jiġi mmitigat ir-riskju ta' tkattir mill-ġdid viroloġiku f'pazjenti b'immunodepressjoni severa (eż. tumuri malinni ematoloġiċi attivi, trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici, terapija taċ-ċelluli T sabiex jesprimu CARs jew terapiji li jnaqqsu ċ-ċelluli B) (ara sezzjoni 5.1).

Terapija konkomitanti b'kors li fih ritonavir jew cobicistat

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Il-pazjenti ddijanostikati b'infezzjoni tal-virus ta' immunodeficijenza fil-bniedem (HIV, *human immunodeficiency virus*) jew tal-virus tal-epatite C (HCV, *hepatitis C virus*) li qed jirċievu kors li fih ritonavir jew cobicistat għandhom ikompli bit-trattament tagħhom kif indikat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Paxlovid f'pazjenti pedjatriċi li għandhom inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 20 kg ma ġewx determinati s'issa.

Id-dożaġġ pedjatriku għal pazjenti pedjatriċi bl-eżatt ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg huwa bbażat fuq ir-riżultati minn studju pedjatriku (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Nirmatrelvir għandu jingħata flimkien ma' ritonavir. Jekk tonqos milli tagħti nirmatrelvirflimkien ma' ritonavir kif suppost, dan iwassal għal livelli ta' din is-sustanza attiva fil-plażma li ma jkunux biżżejjed biex jinkiseb l-effett terapewtiku mixtieq.

Dan il-prodott mediċinali jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinqasnu jew jitfarrku, għax bhalissa m'hemm l-ebda data disponibbli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Il-prodotti mediċinali elenkati hawn taħt huma gwida u mhumiex meqjusa bħala lista komprensiva tal-prodotti mediċinali possibbli kollha li huma kontraindikati b'Paxlovid.

Prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom il-konċentrazzjonijiet fil-plażma għoljin huma assoċjati ma' reazzjonijiet serji u/jew ta' theddida għall-ħajja.

- Antagonist ta' α_1 -adrenoreceptor: alfuzosin
- Mediċini għal kontra l-angina: ranolazine
- Mediċini antiarritmiċi: dronedarone, propafenone, quinidine
- Mediċini għal kontra l-kanċer: neratinib, venetoclax
- Mediċini kontra l-gotta: colchicine
- Antistamini: terfenadine
- Antipsikotiċi/newrolettici: lurasidone, pimozide, quetiapine
- Prodotti mediċinali għal iperplażja tal-prostata beninna: silodosin
- Prodotti mediċinali kardjovaskulari: eplerenone, ivabradine
- Derivattivi ta' ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
- Sustanzi tal-motilità GI: cisapride
- Immunosoppressanti: voclosporin
- Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi:
 - o Inibituri ta' HMG Co-A reductase: lovastatin, simvastatin
 - o Inibitur tal-proteina li tittrasferixxi t-triglicerida mikrosomali (MTTP, *Microsomal triglyceride transfer protein*): lomitapide
- Prodotti mediċinali għal emigranja: eletriptan
- Antagonisti tar-riċettur tal-mineralokortikoid: finerenone
- Sustanzi newropsikjatriċi: cariprazine
- Antagonisti tal-opjojdi: naloxegol
- Inibituri ta' PDE5: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil
- Sedattivi/mediċini ipnotiċi: clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam orali u triazolam
- Antagonisti tar-riċettur tal-vasopressin: tolvaptan

Prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A fejn konċentrazzjonijiet imnaqqsa b'mod sinifikanti ta' nirmatrelvir/ritonavir fil-plażma jistgħu jkunu assoċjati mal-potenzjal ta' telf tar-rispons viroloġiku u r-reżistenza possibbli.

- Antibijotiċi: rifampicin, rifapentine
- Mediċini kontra l-kanċer: apalutamide, enzalutamide
- Mediċini kontra l-konvulżjonijiet: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone
- Potenzjaturi tar-regolatur tal-konduttanza transmembranika tal-fibroži ċistika: lumacaftor/ivacaftor
- Prodotti li ġeġjin mill-ħxejjex: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Paxlovid ma jistax jinbeda immedjatament wara t-twaqqif ta' indutturi ta' CYP3A minħabba li induttur ta' CYP3A li jkun twaqqaf riċentement idum biex jieqaf jinnewtralizza l-effett (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi kkunsidrat approċċ multidixxiplinarju (eż., li jinvolvi tobba u speċjalisti fil-farmakoloġija klinika) biex jiġi ddeterminat iż-żmien adegwat għall-bidu ta' Paxlovid filwaqt li jitqiesu d-dewmien biex l-induttur ta' CYP3A li jkun twaqqaf riċentement jieqaf jinnewtralizza l-effett u l-htieġa li Paxlovid jinbeda fi żmien 5 ijiem mill-bidu tas-sintomi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' reazzjonijiet avversi serji minhabba interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

L-immaniġġjar tal-interazzjonijiet bejn il-mediċini (DDIs, *drug-drug interactions*) f'pazjenti bil-COVID-19 f'riskju għoli li jkunu qegħdin jiehdu bosta mediċini konkomitanti jista' jkun kumpless u jeħtieġ fehim profund tan-natura u d-daqs tal-interazzjoni mal-mediċini konkomitanti kollha. F'ċerti pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat approċċ multidixxiplinarju (eż., li jinvolvi tobba u speċjalisti fil-farmakoloġija klinika) għall-immaniġġjar tad-DDIs speċjalment jekk il-mediċini konkomitanti jiġu miżmuma, titnaqqsilhom id-doża tagħhom, jew jekk ikun meħtieġ il-monitoraġġ tal-effetti sekondarji.

L-effetti ta' Paxlovid fuq prodotti mediċinali oħra

Il-bidu ta' Paxlovid, inibitur ta' CYP3A, f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A jew il-bidu ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A f'pazjenti li diġà qed jirċievu Paxlovid jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' Paxlovid ma' inibituri ta' calcineurin u ta' mTOR

Hija meħtieġa konsultazzjoni ta' grupp multidixxiplinarju (eż., li jinvolvi tobba, speċjalisti f'terapija immunosoppressiva, u/jew speċjalisti fil-farmakoloġija klinika) sabiex tiġi mmaniġġjata l-kumplessità ta' dan l-għoti billi jiġu mmonitorjati mill-qrib u regolarment konċentrazzjonijiet ta' immunosoppressanti fid-demm u billi tiġi aġġustata d-doża tal-immunosoppressant kif jitolbu l-linji gwida l-aktar riċenti (ara sezzjoni 4.5).

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq Paxlovid

Il-bidu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduċu CYP3A jista' jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' Paxlovid, rispettivament.

Dawn l-interazzjonijiet jistgħu jwasslu għal:

- Reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti b'avvenimenti severi, ta' theddida għall-ħajja jew fatali minn esponimenti akbar għal prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.
- Reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti minn esponimenti akbar għal Paxlovid.
- Telf tal-effett terapewtiku ta' Paxlovid u żvilupp possibbli ta' reżistenza virali.

Ara Tabella 3 għall-prodotti mediċinali li huma kontraindikati għall-użu fl-istess hin ma' nirmatrelvir/ritonavir u għal interazzjonijiet potenzjalment sinifikanti ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 4.5). Il-potenzjal għall-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra għandu jiġi kkunsidrat qabel u waqt it-terapija b'Paxlovid; il-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin għandhom jiġu riveduti waqt it-terapija b'Paxlovid u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Ġew irrappurtati anafilassi, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet serji tal-gilda (inklużi nekroliżi epidermali tossika u s-sindrome ta' Stevens-Johnson) b'Paxlovid (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti jew anafilassi, waqqaf dan il-prodott mediċinali immedjatament u ibda mediċini u/jew trattament ta' appoġġ xierqa.

Indeboliment sever tal-fwied

M'hemm l-ebda *data* farmakokinetika u klinika disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Epatotossicità

Sehhew židiet fit-transaminases tal-fwied, epatite klinika u suffejra f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir. Għalhekk, l-għoti ta' dan il-prodott mediċinali lil pazjenti b'mard tal-fwied, anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied jew epatite li kienu hemm minn qabel għandu jsir b'attenzjoni.

Żieda fil-pressjoni tad-demm

Waqt it-trattament b'Paxlovid ġew irrappurtati każijiet ta' pressjoni għolja, generalment mhux serji u temporanji. Għandha tingħata attenzjoni speċifika inkluż monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demm b'mod partikolari lill-pazjenti anzjani peress li huma f'riskju oġġla li jesperjenzaw kumplikazzjonijiet serji ta' pressjoni għolja.

Riskju ta' żvilupp ta' reżistenza ta' HIV-1

Peress li nirmatrelvirjngħata flimkien ma' ritonavir, jista' jkun hemm riskju li HIV-1 jiżviluppa reżistenza għal inibituri tal-protease tal-HIV f'individwi b'infezzjoni tal-HIV-1 mhux ikkontrollata jew mhux iddijanostikata.

Eċċipjenti

Lactose

Il-pilloli nirmatrelvirfihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Il-pilloli ta' nirmatrelviru ritonavir it-tnejn fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq Paxlovid

Nirmatrelvir u ritonavir huma substrati ta' CYP3A.

L-għoti flimkien ta' Paxlovid ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' nirmatrelvir u ritonavir fil-plażma u jnaqqas l-effett terapewtiku ta' Paxlovid.

L-għoti flimkien ta' Paxlovid ma' prodott mediċinali li jinibixxu CYP3A4 jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' nirmatrelvir u ritonavir fil-plażma.

L-effetti ta' Paxlovid fuq prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali li fihom substrati ta' CYP3A4

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) huwa inibitur qawwi ta' CYP3A u jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali primarjament metabolizzati minn CYP3A. Għalhekk, l-għoti ta' nirmatrelvir/ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom iż-żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji u/jew ta' theddida għall-ħajja huwa kontraindikati (ara Tabella 3). L-għoti flimkien ta' substrati oħra ta' CYP3A4 li jistgħu jwasslu għal interazzjoni potenzjalment sinifikanti (ara Tabella 3) għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċji huma akbar mir-riskji.

Prodotti mediċinali li fihom substrati ta' CYP2D6

Abbażi ta' studji *in vitro*, ritonavir għandu affinità għolja għal diversi isoformi taċ-ċitokromu P450 (CYP) u jista' jinibixxi l-ossidazzjoni fl-ordni kklassifikata li ġejja: CYP3A4 > CYP2D6. L-għoti flimkien ta' Paxlovid ma' substrati ta' mediċina ta' CYP2D6 jista' jżid il-konċentrazzjoni tas-substrat, CYP2D6 fil-mediċina.

Prodotti medicinali li fihom substrati tal-glikoproteina-P

Paxlovid għandu wkoll affinità għolja għall-glikoproteina-P (P-gp) u jinibixxi dan it-trasportatur; għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'każ ta' trattament konkomitanti. Għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-medicina għas-sigurtà u l-effikaċja, u t-tnaqqis tad-doża jista' jiġi aġġustat kif xieraq, jew għandu jiġi evitat l-użu konkomitanti.

Paxlovid jista' jinduċi l-glukuronidazzjoni u l-ossidazzjoni b'CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19, u b'hekk iżid il-bijotrasformazzjoni ta' xi prodotti medicinali metabolizzati permezz ta' dawn il-mogħdijiet u jista' jirriżulta fit-tnaqqis fl-esponiment sistemiku għal prodotti medicinali bħal dawn, li jista' jnaqqas l-effett terapewtiku tagħhom jew inaqas it-tul tiegħu.

Abbażi ta' studji *in vitro* hemm potenzjal li nirmatrelvir jinibixxi MDR1 u OATP1B1 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Studji ddedikati dwar l-interazzjonijiet bejn il-medicini li twettqu b'Paxlovid jindikaw li l-interazzjonijiet tal-medicina huma primarjament minhabba ritonavir. Għalhekk, l-interazzjonijiet tal-medicina li jappartjenu għal ritonavir japplikaw għal Paxlovid.

Il-prodotti medicinali elenkati f'Tabella 3 huma gwida u mhumiex meqjusa bħala lista komprensiva tal-prodotti medicinali possibbli kollha li huma kontraindikati jew jistgħu jinteraġixxu ma' nirmatrelvir/ritonavir.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti medicinali	Prodott medicinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
Antagonist tar-riċettur Alpha ₁ -adrenoreceptor	↑Alfuzosin	Żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma jistgħu jwasslu għal pressjoni baxxa severa u għalhekk huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin jiġi mmetabolizzat estensivament prinċipalment minn CYP3A4 u CYP2D6, li t-tnejn huma inibiti minn ritonavir. Evita l-użu fl-istess ħin ma' Paxlovid.
Derivattivi ta' amfetamina	↑Amfetamina	Ritonavir mogħti f'doża għolja skont l-użu preċedenti tiegħu bħala sustanza antiretrovirali x'aktarx li jinibixxi CYP2D6 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' amfetamina u d-derivattivi tagħha. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti avversi meta dawn il-medicini jingħataw flimkien ma' Paxlovid.
Analġeziċi	↑Buprenorphine (57%, 77%)	Iż-żidiet fil-livelli ta' buprenorphine u l-metabolit attiv tiegħu fil-plażma ma wasslux għal bidliet farmakodinamiċi klinikament sinifikanti f'popolazzjoni ta' pazjenti tolleranti għall-opjojdi. Għalhekk, jista' ma jkunx meħtieġ aġġustament għad-doża ta' buprenorphine meta t-tnejn li huma jingħataw flimkien bħala doża.
	↑Fentanyl ↑Oxycodone	Ritonavir jinibixxi CYP3A4 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeziċi

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	↓Methadone (36%, 38%) ↓Morfina ↑Pethidine ↓ Piroxicam	narkotiċi fil-plażma. Jekk l-użu fl-istess hin ma' Paxlovid huwa neċessarju, ikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' dawn l-analgeziċi narkotiċi u mmonitorja mill-qrib l-effetti terapewtiċi u avversi (inkluż tnaqqis fir-respirazzjoni). Irreferi għall-SmPCs individwali għal aktar informazzjoni. Tista' tkun neċessarja żieda fid-doża ta' methadone meta jingħata flimkien ma' ritonavir mogħti f' doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni. Immonitorja pazjenti miżmuma bil-methadone mill-qrib għal evidenza ta' effetti tat-twaqqif. Għandu jiġi kkunsidrat l-aġġustament fid-doża abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent għat-terapija b'methadone. Il-livelli tal-morfina jistgħu jonqsu minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni permezz ta' ritonavir li jingħata flimkien miegħu f' doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika. L-ġhoti fl-istess hin jista' jirriżulta f'effetti opjoġdi akbar jew imtawla. Jekk ikun meħtieġ l-użu konkomitanti, ikkunsidra tnaqqis fid-doża ta' pethidine. Immonitorja għal tnaqqis fir-respirazzjoni u għal sedazzjoni. Tnaqqis fl-espożizzjoni ta' piroxicam minhabba l-induzzjoni ta' CYP2C9 minn Paxlovid.
Mediċini għal kontra l-aġina	↑Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżiedu. L-ġhoti fl-istess hin ma' ranolazine hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Mediċini antiarritmiċi	↑Amiodarone ↑Flecainide ↑Digoxin	Minhabba r-riskju ta' żieda sostanzjali fl-esponiment ta' amiodarone jew flecainide u għalhekk fl-avvenimenti avversi relatati miegħu, l-ġhoti flimkien m'għandux jintuża hlief jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur. Din l-interazzjoni tista' tkun minhabba modifika ta' efluss ta' digoxin medjat minn P-gp permezz ta' ritonavir mogħti

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	↑Disopyramide ↑Dronedarone, ↑Propafenone, ↑Quinidine	f' doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika. Il-koncentrazzjoni tal-mediċina ta' digoxin hija mistennija li tiżdied. Immonitorja l-livelli ta' digoxin jekk possibbli, u s-sigurtà u l-effikaċja ta' digoxin. Ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' disopyramide fil-plażma li jista' jirriżulta f' riskju akbar ta' avvenimenti avversi bħal aritmiji fil-qalb. Hija ġġustifikata l-kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika għal disopyramide jekk disponibbli. L-ġhoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx li jirriżulta f' żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' dronedarone, propafenone u quinidine fil-plażma u għalhekk huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
Mediċini kontra l-ażżma	↓Theophylline (43%, 32%)	Tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża ta' theophylline meta jingħata flimkien ma' ritonavir, minhabba l-induzzjoni ta' CYP1A2.
Sustanzi kontra l-kanċer	↑Abemaciclib ↑Afatinib ↑Apalutamide	Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-ġhoti flimkien ta' abemaciclib u Paxlovid għandu jiġi evitat. Jekk dan l-ġhoti flimkien jiġi meqjus bħala li ma jistax jiġi evitat, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament fid-doża. Immonitorja għal ADRs relatati ma' abemaciclib. Il-koncentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>) u inibizzjoni akuta ta' P-gp minn ritonavir. L-ammont ta' żieda fl-AUC u s-C_{max} jiddependi fuq iż-żmien meta jingħata ritonavir. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Paxlovid jingħata flimkien ma' afatinib (irreferi għall-SmPC ta' afatinib). Immonitorja għal ADRs relatati ma' afatinib. Apalutamide huwa induttur ta' CYP3A4 moderat għal qawwi u dan jista' jwassal

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
		għal tnaqqis fl-esponiment għal nirmatrelvir/ritonavir u telf potenzjali tar-rispons viroloġiku. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet ta' apalutamide fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir, li jwassal għall-potenzjal ta' avvenimenti avversi serji, inkluża aċċessjoni. L-użu konkomitanti ta' Paxlovid ma' apalutamide huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
	↑Ceritinib	Il-konċentrazzjonijiet ta' ceritinib fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta ceritinib jingħata ma' Paxlovid. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament fid-doża. Immonitorja għal ADRs relatati ma' ceritinib.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastine, ↑Vincristine	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir, li jwassal għall-potenzjal ta' żieda fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Il-konċentrazzjonijiet ta' encorafenib jew ivosidenib fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji, bħal titwil fl-intervall tal-QT. Evita l-għoti flimkien ta' encorafenib jew ivosidenib. Jekk il-benefiċċju jkun meqjus li jegħleb ir-riskju u jrid jintuża ritonavir, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà.
	Enzalutamide	Enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4, u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal Paxlovid, telf potenzjali tar-rispons viroloġiku, u reżistenza possibbli. L-użu fl-istess hin ta' enzalutamide ma' Paxlovid huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
	↑Fostamatinib	L-għoti flimkien ta' fostamatinib ma' ritonavir jista' jżid l-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib li jirriżulta f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal epatotossicità,

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
		newtropenija, pressjoni għolja jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis fid-doża jekk isehħu tali avvenimenti.
	↑Ibrutinib	Il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li tirriżulta f'riskju akbar ta' tossiċità, inkluż riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. L-għoti flimkien ta' ibrutinib u ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jkun meqjus li jegħleb ir-riskju u jrid jintuża ritonavir, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonitorja l-pazjent mill-qrib għat-tossiċità.
	↑Neratinib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-użu fl-istess ħin ta' neratinib ma' Paxlovid huwa kontraindikata minhabba reazzjonijiet serji u/jew ta' theddida għall-ħajja potenzjali inkluża l-epatotossiċità (ara sezzjoni 4.3).
	↑Venetoclax	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jirriżultaw f'żieda fir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi ta' żieda fid-doża u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3 u rreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li jkunu temmew il-fażi ta' żieda fid-doża u li jkunu fuq doża fissa ta' kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax għal 100 mg jew inqas (jew b'mill-inqas 75% jekk tkun diġà giet modifikata minhabba raġunijiet oħrajn) meta jintuża ma' inibituri qawwija ta' CYP3A.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
Mediċini kontra t-tagħqid tad-demm	↑Apixaban ↑Dabigatran (94%, 133%)* ↑Rivaroxaban (153%, 53%) Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	Inibituri ta' P-gp u daww qawwija ta' CYP3A4 ikkombinati jżidu l-livelli ta' apixaban fid-demm u jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-ghoti flimkien ta' apixaban ma' Paxlovid jiddependu fuq id-doża ta' apixaban. Għal doži ta' apixaban ta' 5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum, naqqas id-doża ta' apixaban b'50%. F'pazjenti li diġà qed jieħdu apixaban 2.5 mg darbtejn kuljum, evita l-ghoti flimkien ma' Paxlovid. L-ghoti konkomitanti ta' Paxlovid huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran li jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Naqqas id-doża ta' dabigatran jew evita l-użu konkomitanti. L-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp twassal għal żieda fil-livelli fil-plażma u l-effetti farmakodinamici ta' rivaroxaban li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Għalhekk, l-użu ta' Paxlovid mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban. L-induzzjoni ta' CYP1A2 u CYP2C9 twassal għal livelli mnaqqsa ta' R-warfarin filwaqt li jiġi nnutat effett farmakokinetiku żgħir fuq S-warfarin meta jingħata flimkien ma' ritonavir. Livelli ta' R-warfarin mnaqqsa jistgħu jwasslu għal tnaqqis fl-anti-koagulazzjoni, għalhekk huwa rakkomandat li l-parametri tal-anti-koagulazzjoni jiġu mmonitorjati meta warfarin jingħata flimkien ma' ritonavir.
Mediċini kontra l-konvulżjonijiet	Carbamazepine*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone ↑Clonazepam	Carbamazepine jnaqqas l-AUC u s-C_{max} ta' nirmatrelvir b'55% u 43%, rispettivament. Phenobarbital, phenytoin u primidone huma indutturi qawwija ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal nirmatrelviru ritonavir u telf potenzjali ta' rispons viroloġiku. L-użu konkomitanti ta' carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u primidone ma' Paxlovid huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża għal clonazepam meta jingħata flimkien ma'

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↓Divalproex, Lamotrigine,	Paxlovid u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku. Ritonavir li jingħata bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jinduċi l-ossidazzjoni permezz ta' CYP2C9 u l-glukuronidazzjoni u bħala riżultat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini kontra l-konvulżjonijiet fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew l-effetti terapewtiċi meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir.
Antikortikosteroidi	↑Ketoconazole (3.4 darbiet, 55 %)	Ritonavir jinibixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP3A ta' ketoconazole. Minhabba żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi gastrointestinali u epatiċi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta jingħata flimkien ma' ritonavir.
Antidepressanti	↑Amitriptyline, Fluoxetine, Imipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Sertraline	Ritonavir mogħti f'doża għolja skont l-użu preċedenti tiegħu bħala sustanza antiretrovirali x'aktarx li jinibixxi CYP2D6 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine jew sertraline. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta dawn il-mediċini jingħataw fl-istess ħin ma' dożi antiretrovirali ta' ritonavir.
Mediċini kontra l-gotta	↑Colchicine	Il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine huma mistennija li jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir. Ġew irrappurtati interazzjonijiet bejn il-mediċini li huma ta' theddida għall-ħajja u fatali f'pazjenti ttrattati b'colchicine u ritonavir (inibizzjoni ta' CYP3A4 u P-gp). L-użu konkomitanti ta' colchicine ma' Paxlovid huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
Mediċini kontra l-HCV	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' P-gp, BCRP u OATP1B minn ritonavir. L-għoti fl-istess ħin ta' glecaprevir/pibrentasvir u Paxlovid mhuwiex rakkomandat minhabba riskju miżjud ta' żieda fil-livelli ta' ALT assoċjata ma' żieda fl-esponiment għal glecaprevir.
	↑Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' OATP1B minn ritonavir. L-għoti fl-istess ħin ta' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u Paxlovid mhuwiex rakkomandat. Irreferi għall-SmPC ta' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal aktar informazzjoni.
Antistamini	↑Fexofenadine	Ritonavir jista' jimmodifika l-effluss ta' fexofenadine medjat minn P-gp meta jingħata bhala doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika li jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' fexofenadine.
	↑Loratadine	Ritonavir li jingħata bhala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jinibixxi CYP3A u bhala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' loratadine fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta loratadine jingħata flimkien ma' ritonavir.
	↑Terfenadine	Żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' terfenadine fil-plażma. B'hekk, jiżdied ir-riskju ta' aritmiji serji minn din is sustanza u għalhekk l-użu konkomitanti ma' Paxlovid huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
Mediċini kontra l-HIV	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabine/ ↑Tenofovir ↑Efavirenz (21%) ↑Maraviroc (161%, 28%) ↓Raltegravir (16%, 1%) ↓Zidovudine (25%, ND)	Ritonavir jista' jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' bictegravir fil-plażma permezz tal-inibizzjoni ta' CYP3A. Ritonavir huwa mistenni li jżid l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide permezz tal-inibizzjoni ta' P-gp, b'hekk tiżdied il-koncentrazzjoni sistemika ta' tenofovir. Ġiet osservata frewkenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi (eż. sturdament, nawsja, paresteżija) u anormalitajiet tal-laboratorju (żieda fl-enzimi tal-fwied) meta efavirenz jingħata flimkien ma' ritonavir. Irreferi għall-SmPC ta' efavirenz għal aktar informazzjoni. Ritonavir iżid il-livelli ta' maraviroc fis-serum bħala riżultat tal-inibizzjoni ta' CYP3A. Maraviroc jista' jingħata ma' ritonavir biex jiżdied l-esponiment għal maraviroc. Għal aktar informazzjoni, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' maraviroc. L-ġhoti flimkien ta' ritonavir u raltegravir jirriżulta fi tnaqqis minimu fil-livelli ta' raltegravir Ritonavir jista' jinduċi l-glukuronidazzjoni ta' zidovudine, li jirriżulta f'livelli kemxejn imnaqqs ta' zidovudine. Il-bidliet fid-doża m'għandhomx ikunu neċessarji.
Mediċini kontra l-infezzjonijiet	↓Atovaquone	Ritonavir li jingħata bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jinduċi l-glukuronidazzjoni u bħala riżultat huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' atovaquone fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew l-effetti terapewtiċi meta atovaquone jingħata flimkien ma' ritonavir.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Bedaquiline	Mhu disponibbli l-ebda studju dwar l-interazzjoni ma' ritonavir biss. Minhabba r-riskju ta' avvenimenti avversi relatati ma' bedaquiline, l-għoti flimkien għandu jigi evitat. Jekk il-benefiċċju ikun jegħleb ir-riskju, l-għoti flimkien ta' bedaquiline ma' ritonavir irid isir b'attenzjoni. Huwa rakkomandat monitoraġġ bl-elettrokardjogramma u monitoraġġ tat-transaminases aktar frekwenti (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' bedaquiline).
	↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓Metabolit 14-OH ta' clarithromycin (100%, 99%)	Minhabba l-parametru terapewtiku kbir ta' clarithromycin, l-ebda tnaqqis fid-doża m'għandu jkun neċessarju f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Id-doži ta' clarithromycin ta' aktar minn 1 g kuljum m'għandhomx jingħataw flimkien ma' ritonavir li jingħataw b'haġġ doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, għandu jigi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin: għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30 sa 60 mL/min id-doża għandha tiġi mnaqqsa b'50% (ara sezzjoni 4.2 għall-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi).

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	Delamanid	Mhu disponibbli l-ebda studju dwar l-interazzjoni ma' ritonavir biss. Fi studju dwar l-interazzjoni bejn mediċina u ohra li sar f'individwi f'saħħithom b'delamanid 100 mg darbtejn kuljum u lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum, l-esponiment tal-metabolit DM-6705 ta' delamanid żdied bi 30%. Minhabba r-riskju ta' titwil fil-QTc assoċjat ma' DM-6705, jekk l-ghoti ta' delamanid flimkien ma' ritonavir ikun ikkunsidrat bħala neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ bl-ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu tat-trattament b'Paxlovid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' delamanid).
	↑Erythromycin, ↑Itraconazole*	Itraconazole iżid l-AUC u s-C _{max} ta' nirmatrelvir b'39% u 19%, rispettivament. Ritonavir li jingħata bħala doża biex itejjeb il-kwalità farmakokinetika jinibixxi CYP3A4 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole u erythromycin fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta erythromycin jew itraconazole jingħata flimkien ma' ritonavir.
	↑Fusidic acid (rotta sistemika)	Minhabba r-riskju ta' zieda sostanzjali fl-esponiment ta' fusidic acid (rotta sistemika) u b'hekk fl-avvenimenti avversi relatati miegħu, l-ghoti flimkien m'għandux jintuża hlief jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur.
	↑Rifabutin (4 darbiet, 2.5 darbiet), ↑Metabolit 25-O-desacetyl ta' rifabutin (38 darba, 16-il darba)	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir, l-esponiment għal rifabutin huwa mistenni li jiżdied. Hija rakkomandata konsultazzjoni ta' grupp multidixxiplinarju sabiex jiggwida b'mod sikur l-ghoti flimkien u l-htieġa ta' tnaqqis fid-doża ta' rifabutin.
	Rifampicin, Rifapentine	Rifampicin u rifapentine huma indutturi qawwija ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal nirmatrelvir/ritonavir, telf potenzjali ta' rispons virologiku u reżistenza possibbli.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	Sulfamethoxazole/trimethoprim ↓Voriconazole (39%, 24%)	L-użu konkomitanti ta' rifampicin jew rifapentine ma' Paxlovid huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Il-bidla fid-doża ta' sulfamethoxazole/trimethoprim matul it-terapija b'ritonavir fl-istess hin m'għandhiex tkun meħtieġa. L-ġoti flimkien ta' voriconazole u ritonavir mogħti b'ha doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika għandu jiġi evitat, sakemm l-użu ta' voriconazole ma jiġix iġġustifikat permezz ta' evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent.
Sustanza antiparassitika	↓Albendazole	Jista' jseħh tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' albendazole u l-metaboliti attivi tiegħu minhabba l-induzzjoni b'ritonavir, b'riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' albendazole. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku tar-rispons terapewtiku u aġġustament possibbli tad-dożaġġ ta' albendazole matul it-trattament b'Paxlovid u wara li dan jitwaqqaf.
Antipsikotiċi	↑Clozapine ↑Haloperidol, ↑Risperidone ↑Thioridazine ↑Lurasidone ↑Pimozide	Minhabba r-riskju ta' zieda fl-esponiment ta' clozapine u b'hekk fl-avvenimenti avversi relatati miegħu, l-ġoti flimkien m'għandux jintużaw flimkien jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur. Ritonavir x'aktarx li jinibixxi CYP2D6 u b'ha riżultat huwa mistenni li jiżdied il-koncentrazzjonijiet ta' haloperidol, risperidone u thioridazine. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta dawn il-mediċini jingħataw fl-istess hin ma' dożi antiretrovirali ta' ritonavir. L-ġoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx jirriżulta f'żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' pimozide fil-plażma u għalhekk huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Quetiapine	L-ġhoti fl-istess hin ma' lurasidone hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdedu. L-ġhoti flimkien ta' Paxlovid u quetiapine huwa kontraindikat għax jista' jżid it-tossiċità relatata ma' quetiapine (ara sezzjoni 4.3).
Sustanzi għal iperplażja tal-prostata beninna	↑Silodosin	L-ġhoti fl-istess hin huwa kontraindikat minhabba l-potenzjal ta' pressjoni baxxa li tiddependi mill-qagħda (ara sezzjoni 4.3).
Agonista ta' β ₂ (li jaħdem fit-tul)	↑Salmeterol	Ritonavir jinibixxi CYP3A4 u bħala riżultat hija mistennija żieda notevoli fil-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma, li tirriżulta f' riskju akbar ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, inklużi titwil tal-QT, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus. Għalhekk, evita l-użu fl-istess hin ma' Paxlovid.
Antagonisti tal-kanal tal-kalċju	↑Amlodipine, ↑Diltiazem, ↑Felodipine, ↑Nicardipine, ↑Nifedipine ↑Verapamil	Ritonavir li jingħata bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jew bħala sustanza antiretrovirali jinibixxi CYP3A4 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antagonisti tal-kanal tal-kalċju fil-plażma. Għandha tinkiseb konsultazzjoni ta' grupp multidixxiplinari biex tiggwida dwar l-aqwa mod biex tiġi mmanigġjata interazzjoni tal-mediċina skont it-tnaqqis tad-doża jew anke t-twaqqif temporanju tal-antagonist tal-kanal tal-kalċju meta jingħata fl-istess hin ma' Paxlovid. Barra minn hekk, jekk jingħataw fl-istess hin, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal effetti terapewtiċi u avversi matul l-ġhoti fl-istess hin. Irreferi għall-SmPCs individwali tal-antagonist tal-kanal tal-kalċju għal iktar informazzjoni.
	↑Lercanidipine	Minhabba r-riskju ta' żieda sinifikanti fl-esponiment ta' lercanidipine u b'hekk fl-avvenimenti avversi relatati miegħu, l-ġhoti flimkien m'għandux jintuża hlief jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur.
Sustanzi kardjovaskulari	↑Aliskiren	Evita l-użu fl-istess hin ma' Paxlovid.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis- C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Cilostazol	L-aġġustament fid-doża ta' cilostazol huwa rakkomandat. Irreferi għall-SmPC ta' cilostazol għal aktar informazzjoni.
	Clopidogrel	L-ġhoti flimkien ma' clopidogrel jista' jnaqqas il-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Evita l-użu fl-istess hin ma' Paxlovid.
	↑Eplerenone ↑Ivabradine ↑Ticagrelor	L-ġhoti fl-istess hin ma' eplerenone huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' iperkalemija (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti fl-istess hin ma' ivabradine huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' bradikardija jew disturbji fil-konduzzjoni (ara sezzjoni 4.3). Minhabba r-riskju ta' zieda sostanzjali fl-esponiment ta' ticagrelor u b'hekk fl-avvenimenti avversi relatati miegħu, l-ġhoti flimkien m'għandux jintuza hliet jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur.
Potenzjaturi tar-regolatur tal-konduzzjoni transmembranika tal-fibrozi ċistika	↑Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/ivacaftor	Naqqas id-doża meta jingħata flimkien ma' Paxlovid. Irreferi għall-SmPCs individwali għal aktar informazzjoni.
	Lumacaftor/ivacaftor	L-ġhoti flimkien huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' telf tar-rispons viroloġiku u rezistenza possibbli (ara sezzjoni 4.3).
Inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)	↑Saxagliptin	L-aġġustament fid-doża ta' saxagliptin għal 2.5 mg darba kuljum huwa rakkomandat.
Antagonisti ta' Endothelin	↑Bosentan	L-ġhoti flimkien ta' bosentan u ritonavir irriżulta f'zieda tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' bosentan fl-istat fiss (C_{max}) u l-AUC. Evita l-użu konkometanti ma' Paxlovid. Irreferi għall-SmPC ta' bosentan għal aktar informazzjoni.
	↑Riociguat	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. L-ġhoti flimkien ta' riociguat ma' Paxlovid mhux rakkomandat (irreferi għall-SmPC ta' riociguat).
Derivattivi ta' ergot	↑Dihydroergotamine, ↑Ergonovine,	L-ġhoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx jirriżulta f'zieda fil-konċentrazzjonijiet

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Ergotamine, ↑Methylergonovine	tad-derivattivi ta' ergot fil-plażma u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Sustanza tal-motilità GI	↑Cisapride	Židiet fil-konċentrazzjonijiet ta' cisapride fil-plażma. B'hekk, jiżied ir-riskju ta' aritmiji serji minn din is-sustanza u għalhekk l-użu konkometanti ma' Paxlovid huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Prodotti li ġejjin mill-ħxejjex	St. John's Wort	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minħabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' nirmatrelviru ritonavir u għalhekk l-użu konkometanti ma' Paxlovid huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Inibituri ta' HMG Co-A Reductase	↑Lovastatin, Simvastatin	L-inibituri tal-HMG-CoA reductase, li huma dipendenti ħafna fuq il-metaboliżmu tas-CYP3A, bħal lovastatin u simvastatin, huma mistennija li jkollhom židiet notevoli fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma meta jingħataw flimkien ma' ritonavir f'doża għolja skont l-użu preċedenti tiegħu bħala sustanza antiretrovirali jew bħala sustanza li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika. Peress li židiet fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin u simvastatin jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal mijopatiji, inkluż rabdomijolizi, il-kombinazzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
	↑Atorvastatin, Rosuvastatin (31%, 112%)*	Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq CYP3A għall-metaboliżmu. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin mhijiex dipendenti fuq CYP3A, giet irrappurtata žieda fil-livell tal-esponiment għal rosuvastatin bl-għoti flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex ċar, iżda jista' jkun ir-riżultat ta' inibizzjoni ta' trasportatur. Meta jintuża ma' ritonavir li jingħata bħala doża li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika jew bħala sustanza antiretrovirali, għandhom jingħataw l-aktar doži baxxi possibbli ta' atorvastatin jew rosuvastatin.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Fluvastatin, Pravastatin,	Filwaqt li mhumiex dipendenti fuq CYP3A għall-metaboliżmu, l-esponimenti għal pravastatin u fluvastatin jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni ta' trasportatur. Għandu jiġi kkunsidrat twaqqif temporanju ta' pravastatin u fluvastatin matul it-trattament b'Paxlovid.
Kontraċettivi ormonali	↓Ethinyl Estradiol (40%, 32%)	Minhabba tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' ethinyl estradiol, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera jew metodi mhux ormonali ohra bl-użu fl-istess hin ma' Paxlovid u sa ċiklu mestruwali wiehed wara li jitwaqqaf Paxlovid. Ritonavir x'aktarx jibdel il-profil tal-ħruġ ta' demm mal-awrina u jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li fihom estradiol.
Immunosoppressanti	↑Voclosporin	L-ghoti fl-istess hin huwa kontraindikat minhabba l-potenzjal ta' tossiċità nefroloġika akuta u/jew kronika (ara sezzjoni 4.3).
Immunosoppressanti	Inibituri ta' calcineurin: ↑Cyclosporine, ↑Tacrolimus Inibituri ta' mTOR: ↑Everolimus, ↑Sirolimus,	Ritonavir li jingħata bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jinibixxi CYP3A4 u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' cyclosporine, everolimus, sirolimus u tacrolimus. Dan l-ghoti flimkien għandu jiġi kkunsidrat biss b'monitoraġġ mill-qrib u regolari tal-koncentrazzjonijiet ta' immunosoppressanti fid-demm, sabiex titnaqqas id-doża tal-immunosoppressantkif jitolbu l-linji gwida l-aktar riċentiu halli jiġi evitat esponiment żejjed u zieda sussegwenti ta' reazzjonijiet avversi serji tal-immunosoppressant. Huwa importanti li l-monitoraġġ mill-qrib u regolari ma jsirx biss waqt l-ghoti flimkien ma' Paxlovid iżda jsir ukoll wara t-trattament b'Paxlovid. Bħalma huwa rakkomandat b'mod ġenerali għall-immaniġġjar ta' interazzjoni bejn il-mediċini, hija meħtieġa konsultazzjoni ta' grupp multidixxiplinarju sabiex jimmaniġġja l-kumplessità ta' dan l-ghoti flimkien (ara sezzjoni 4.4).
Inibituri ta' janus kinase (JAK)	↑Tofacitinib	L-aġġustament fid-doża ta' tofacitinib huwa rakkomandat. Irreferi għall-SmPC ta' tofacitinib għal aktar informazzjoni.

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
	↑Upadacitinib	Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-għoti flimkien ta' upadacitinib ma' Paxlovid jiddependi mill-indikazzjoni ta' upadacitinib. Irreferi għall-SmPC ta' upadacitinib għal aktar informazzjoni.
Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi	↑Lomitapide	L-inibituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'inibituri qawwija jżidu l-esponiment b'madwar 27 darba aktar. Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżdiedu. L-użu fl-istess hin ta' Paxlovid ma' lomitapide huwa kontraindikata (ara l-informazzjoni dwar l-għoti b'riċetta għal lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).
Prodotti mediċinali għal emigranja	↑Eletriptan	L-għoti fl-istess hin ta' eletriptan mill-inqas 72 siegħa wara Paxlovid huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji inklużi avvenimenti kardjovaskulari u ċerebrovaskulari (ara sezzjoni 4.3).
	↑Rimegepant	Evita l-użu fl-istess hin ma' Paxlovid.
Antagonisti tar-riċettur mineralokortikoid	↑Finerenone	L-għoti fl-istess hin kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji inklużi l-iperkalemija, l-ipotensjoni u l-iponatremija (ara sezzjoni 4.3).
Antagonisti tar-riċettur muskariniku	↑Darifenacin	Minhabba r-riskju ta' zieda sostanzjali fl-esponiment ta' darifenacin u b'hekk tal-avvenimenti avversi relatati tiegħu, l-għoti flimkien m'għandux jintuża hlief jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur.
	↑Solifenacine	Minhabba r-riskju ta' zieda sostanzjali fl-esponiment ta' solifenacine u b'hekk tal-avvenimenti avversi relatati tiegħu, l-għoti flimkien m'għandux jintuża hlief jekk tista' tinkiseb konsultazzjoni multidixxiplinari biex tiggwidah b'mod sikur.
Sustanzi newropsikjatriċi	↑Aripiprazole, ↑Brexipiprazole	Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' aripiprazole u brexipiprazole. Irreferi għall-SmPCs ta' aripiprazole jew brexipiprazole għal aktar informazzjoni.
	↑Cariprazine	L-għoti flimkien huwa kontraindikata minhabba z-zieda fl-esponiment għal cariprazine fil-plażma u l-metaboliti attivi tiegħu (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C_{max})	Kummenti kliniċi
Antagonisti tal-opjojdi	↑Naloxegol	L-ġhoti flimkien kontraindikati minħabba l-potenzjal ta' sintomi tat-twaqqif tal-opjojdi (ara sezzjoni 4.3).
Inibituri ta' phosphodiesterase (PDE5)	↑Avanafil (13-il darba, 2.4 darbiet), ↑Sildenafil (11-il darba, 4 darbiet), ↑Tadalafil (124%, ↔), ↑Vardenafil (49 darba, 13-il darba)	L-użu fl-istess ħin ta' avanafil, sildenafil, tadalafil u vardenafil ma' Paxlovid huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Sedattivi/mediċini ipnotiċi	↑Alprazolam (2.5 darbiet, ↔) ↑Buspirone ↑Clorazepate, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam ↑Midazolam orali (1330%, 268%)* u Midazolam parenterali	Il-metaboliżmu ta' alprazolam jiġi inibit wara l-introduzzjoni ta' ritonavir. Hija rakkomandata l-kawtela matul l-ewwel diversi jiem meta alprazolam jingħata flimkien ma' ritonavir f'doża għolja skont l-użu preċedenti tiegħu bħala sustanza antiretrovirali jew bħala sustanza li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika, qabel ma tiżviluppa l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' alprazolam. Ritonavir li jingħata bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jew bħala sustanza antiretrovirali jinibixxi CYP3A u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' buspirone fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta buspirone jingħata fl-istess ħin ma' ritonavir. L-ġhoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' clorazepate, diazepam, estazolam, u flurazepam fil-plażma u għalhekk huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Midazolam jiġi mmetabolizzat estensivament minn CYP3A4. L-ġhoti flimkien ma' Paxlovid jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' midazolam. Il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu oghla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' Paxlovid ma' midazolam li jingħata mill-ħalq huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tiġi eżerċitata l-kawtela bl-ġhoti flimkien ta' Paxlovid u midazolam parenterali. <i>Data</i> mill-użu konkomitanti

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	↑Triazolam (> 20 darba, 87%)	ta' midazolam parenterali ma' inibituri tal-protease ohra tissuggerixxi žieda possibbli ta' 3 sa 4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. Jekk Paxlovid jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'unità tal-kura intensiva (ICU, <i>intensive care unit</i>) jew ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ ta' tnaqqis fir-respirazzjoni u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsidrat l-aġġustament fid-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam. L-ġhoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' triazolam fil-plażma u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Sustanza li tinduċi l-irqad	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem u ritonavir jistgħu jingħataw flimkien b'monitoraġġ b'attenzjoni għal effetti sedattivi eċċessivi.
Waqfien mit-tipjip	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2B6. L-ġhoti ta' bupropion flimkien ma' doži ripetuti ta' ritonavir huwa mistenni li jnaqqas il-livelli ta' bupropion. Dawn l-effetti huma maħsuba li jirrappreżentaw l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' bupropion. Madankollu, peress li ritonavir ġie wkoll muri li jinibixxi CYP2B6 <i>in vitro</i>, id-doża rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. B'kuntrast għall-ġhoti fit-tul ta' ritonavir, ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti ma' bupropion wara ġhoti fuq perjodu ta' żmien qasir ta' doži baxxi ta' ritonavir (200 mg darbtejn kuljum għal jumejn), li jissuggerixxi li t-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' bupropion jista' jkun li beda diversi jiem wara l-bidu tal-ġhoti flimkien ma' ritonavir.
Sterojdi	Budesonide, Fluticasone propionate li jingħibed man-nifs, jiġi injettat jew jingħata mill-imnieher, Triamcinolone	Effetti tal-kortikosteroidi sistemiċi li jinkludu s-sindrome ta' Cushing u s-soppressjoni adrenalni (il-livelli ta' cortisol fil-plażma kienu nnutati li naqsu b'86%) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone propionate li jingħibed man-nifs jew jingħata mill-imnieher; effetti simili jistgħu jsejnhu wkoll b'kortikosteroidi ohrajn metabolizzati minn CYP3A eż.,

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
	↑Dexamethasone ↑Prednisolone (28%, 9%)	budesonide u triamcinolone. Konsegwentament, l-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f' doża għolja skont l-użu preċedenti tiegħu bħala sustanza antiretrovirali jew bħala sustanza li ttejjeb il-kwalità farmakokinetika u dawn il-glukokortikojdi mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tat-trattament ma jkunx akbar mir-riskju ta' effetti tal-kortikosteroidi sistemici. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikojde flimkien ma' monitoraġġ mill-qrib ta' effetti sistemici u lokali jew li l-pazjent jaqleb għal glukokortikojde, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (eż. beclomethasone). Barra minn dan, f'każ li l-glukokortikojdi jkunu se jitwaqqfu, jista' jkun mehtieg tnaqqis progressiv fid-doża fuq perjodu itwal ta' żmien. Ritonavir mogħti bħala doża biex ittejjeb il-kwalità farmakokinetika jew bħala sustanza antiretrovirali jinibixxi CYP3A u bħala riżultat huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' dexamethasone fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta dexamethasone jingħata fl-istess hin ma' ritonavir. Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi meta prednisolone jingħata fl-istess hin ma' ritonavir. L-AUC tal-metabolit prednisolone żdiedet b'37% u 28% wara 4 u 14-il jum ta' ritonavir, rispettivament.
Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde	Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq li indikaw interazzjoni potenzjali bejn prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. L-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, <i>thyroid-stimulating hormone</i>) għandu jkun immonitorjat fil-pazjenti ttrattati b'levothyroxine tal-inqas fl-ewwel xahar wara li jinbeda u/jew jintemm it-trattament b'ritonavir.
Antagonisti tar-riċettur tal-vasopressin	↑Tolvaptan	L-ghoti fl-istess hin huwa kontraindikat minhabba l-potenzjal ta' deidratazzjoni, ipovolimja u iperkalemija (ara sezzjoni 4.3).

Tabella 3: Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Klassi ta' prodotti mediċinali	Prodott mediċinali fil-klassi (Bidla fl-AUC, Bidla fis-C _{max})	Kummenti kliniċi
--------------------------------	---	------------------

Abbrevjazzjonijiet: ATL=alanine aminotransferase; AUC=erja taht il-kurva.

* Riżultati minn studji dwar id-DDI mwettqa b'Paxlovid (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Paxlovid f'nisa tqal li tagħti informazzjoni dwar ir-riskju assoċjat mal-mediċina ta' riżultati avversi fuq l-iżvilupp; in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-trattament b'dan il-prodott mediċinali u bħala miżura ta' prekawzjoni għal 7 ijiem wara li jtemmu t-trattament.

L-użu ta' ritonavir jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali kkombinati. Il-pazjenti li jużaw kontraċettivi ormonali kkombinati għandhom jingħataw parir biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv effettiv jew metodu ta' kontraċezzjoni barriera addizzjonalimatul it-trattament b'dan il-prodott mediċinali, u sakemm jgħaddi ċiklu mestruwali wiehed wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Paxlovid f'nisa tqal.

Data dwar l-annimali b'nirmatrelvir uriet effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-fniek (piżijiet tal-gisem tal-fetu aktar baxxi) iżda mhux fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

Numru kbir ta' nisa esposti għal ritonavir waqt it-tqala jindika li ma hemm l-ebda żieda fir-rata ta' difetti tat-twelid meta mqabbla mar-rati osservati f'sistemi ta' sorveljanza tad-difetti tat-twelid ibbażati fuq il-popolazzjoni.

Id-*data* dwar l-annimali b'ritonavir wriet effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Paxlovid mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni sakemm il-kundizzjoni klinika ma tirrikjedix trattament b'dan il-prodott mediċinali.

Treddigh

Nirmatrelvir u ritonavir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effetti ta' nirmatrelvir u ritonavir fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija mreddgħa, jew il-produzzjoni tal-ħalib. Ir-riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament u bħala miżura ta' prekawzjoni għal 48 siegħa wara li jintemm it-trattament.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* mill-bnedmin dwar l-effett ta' Paxlovid (nirmatrelviru ritonavir) jew ritonavir waħdu fuq il-fertilità. Lanirmatrelviru lanqas ritonavir, ittestjati separatament, ma pproduċa l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Paxlovid huwa mistenni li m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrappurtati waqt it-trattament b'Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) kienu disturb fis-sens tat-togħma (4.6%), dijarea (3.0%), uġiġħ ta' ras (1.2%) u rimettar (1.2%).

Lista tar-reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-profil tas-sigurtà tal-prodott huwa bbażat fuq ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati fil-provi kliniċi u mir-rappurtar spontanju.

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 4 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi b'Paxlovid

Sistema tal-klassifika tal-organi	Kategorija tal-frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
	Rari	Anafilassi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Disturb fis-sens tat-togħma, uġiġħ ta' ras
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dijarea, rimettar, nawsja
	Mhux komuni	Uġiġħ addominali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Raxx*
	Rari	Nekroliżi epidermali tossika, Sindrome ta' Stevens-Johnson, Ħakk*
Disturbi muskuloskeletalriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	mjalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Rari	Telqa

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma wkoll manifestazzjonijiet ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi

Abbażi ta' *data* limitata minn studju open-label ta' Fażi 1, il-profil tas-sigurtà ta' Paxlovid f'parteċipanti b'indeboliment sever tal-kliwi, inklużi dawk li jeħtieġu emodjalisi, kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fil-provi kliniċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Paxlovid f'pazjenti pedjatriċi ġiet evalwata fi studju b'fergħa waħda, open-label, ta' Fażi 2/3 (ara sezzjoni 5.1).

Fl-analiżi tal-istudju, 75 parteċipant bl-età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 20 kg ġew inklużi fil-valutazzjoni tas-sigurtà. Il-profil tar-reazzjoni avversa osservat f'dan l-istudju huwa simili għal dak fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

It-trattament ta' doża eċċessiva b'Paxlovid għandu jikkonsisti f' miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. M'hemm antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'dan il-prodott mediċinali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għal użu sistemiku, inibituri tal-protease, Kodiċi ATC: J05AE30

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nirmatrelvir huwa inibitur peptidomimetiku tal-protease prinċipali (Mpro, *main protease*) ta' SARS-CoV-2, magħrufa wkoll bħala l-protease li tixbah 3C (3CLpro, *3C-like protease*) jew il-protease nsp5. L-inibizzjoni tal-Mpro ta' SARS-CoV-2 tagħmel il-proteina inkapaċi li tipproċessa l-prekursuri tal-poliproteini, li twassal għall-prevenzjoni tar-replikazzjoni virali.

Ritonavir jinibixxi l-metaboliżmu ta' nirmatrelvir medjat minn CYP3A, u b'hekk jipprovdi konċentrazzjonijiet akbar ta' nirmatrelvir fil-plażma.

Attività antivirali

Nirmatrelvirwera attività antivirali kontra l-infezzjoni ta' SARS-CoV-2 taċ-ċelluli umani tal-epitelju tal-bronki normali differenzjati (dNHBE, *differentiated normal human bronchial epithelial*), linja ta' ċelluli epiteljali alveolari primarja fil-pulmun tal-bniedem (valur EC₅₀ ta' 61.8 nM u valur EC₉₀ ta' 181 nM) wara 3 ijiem ta' esponiment għall-mediċina.

L-attività antivirali ta' nirmatrelvir kontra s-sottovarjanti ta' Omicron BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7 (P252L+F294L), BF.7 (T243I), BQ.1.11, BQ.1, XBB.1.5, EG.5, u JN.1 giet evalwata f'ċelluli Vero E6-TMPRSS2 fil-preżenza ta' inibitur P-gp. Nirmatrelvir kellu valur EC₅₀ medjan ta' 88 nM (medda: 39-146 nM) kontra s-sottovarjanti ta' Omicron, li jirrifletti bidliet fil-valur EC₅₀ ta' ≤ 1.8 darbiet b'rabta mal-iżolat USA-WA1/2020.

Barra minn hekk, l-attività antivirali ta' nirmatrelvir kontra l-varjanti ta' SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda, Mu u Omicron BA.1 giet evalwata f'ċelluli knockout Vero E6 P-gp. Nirmatrelvir kellu valur EC₅₀ medjan ta' 25 nM (medda: 16-141 nM). Il-varjant Beta kien il-varjant ittestjat l-inqas suxxettibbli, b'bidla fil-valur EC₅₀ ta' 3.7 darbiet b'rabta ma' USA-WA1/2020. Il-varjanti l-oħra kellhom bidla fil-valur EC₅₀ ta' ≤ 1.1 darbiet b'rabta ma' USA-WA1/2020.

Reżistenza antivirali f'kulturi taċ-ċelluli u assaġġi bijokimiċi

Ġew identifikati residwi tal-M^{pro} ta' SARS-CoV-2 potenzjalment assoċjati mar-reżistenza għal nirmatrelvir bl-użu ta' varjetà ta' metodi, inkluża s-selezzjoni tar-reżistenza għal SARS-CoV-2, l-ittestjar ta' viruses ta' SARS-CoV-2 rikombinanti b'sostituzzjonijiet tal-M^{pro}, u assaġġi bijokimiċi bl-M^{pro} ta' SARS-CoV-2 rikombinanti b'sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi. Tabella 5 tindika s-sostituzzjonijiet tal-M^{pro} u l-kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet tal-M^{pro} li ġew osservati f'SARS-CoV-2 magħzula minn nirmatrelvir fil-kultura taċ-ċelluli. Is-sostituzzjonijiet tal-M^{pro} individwali huma

mnizzlin irrispettivament minn jekk sehħewx wahedhom jew flimkien ma' sostituzzjonijiet tal-M^{pro} ohra. Innota li s-sostituzzjonijiet tal-M^{pro} S301P u T304I jikkoincidu fuq il-pożizzjonijiet P6 u P3 tas-sit tal-qsim nsp5/nsp6 li jinsabu fis-C-terminus tal-M^{pro}. Sostituzzjonijiet f'siti ohra tal-qsim tal-M^{pro} ma gewx assoċjati ma' rezistenza għal nirmatrelvir fil-kultura taċ-ċelluli. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sostituzzjonijiet mhijiex magħrufa.

Tabella 5: Sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi tal-M^{pro} ta' SARS-CoV-2 magħzula minn nirmatrelvir f'kultura taċ-ċelluli (b'bidla tal-EC₅₀ ta' > 5 darbiet)

S144A (2.2-5.3), E166V (25-288), P252L (5.9), T304I (1.4-5.5), T21I+S144A (9.4), T21I+E166V (83), T21I+A173V (3.1-8.9), T21I+T304I (3.0-7.9), L50F+E166V (34-175), L50F+T304I (5.9), F140L+A173V (10.1), A173V+T304I (20.2), T21+L50F+A193P+S301P (28.8), T21I+S144A+T304I (27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28.5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54.7)
--

Il-biċċa l-kbira tas-sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi tal-M^{pro} singoli u xi sostituzzjonijiet doppji identifikati li naqqsu s-suxxettibilità ta' SARS-CoV-2 għal nirmatrelvir irrizultaw f'bidla tal-EC₅₀ ta' < 5 darbiet meta mqabbla ma' SARS-CoV-2 tat-tip selvaġġ. B'mod ġenerali, is-sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi tal-M^{pro} tripli u xi sostituzzjonijiet doppji wasslu għal bidliet tal-EC₅₀ ta' > 5 darbiet għal dak tat-tip selvaġġ. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sostituzzjonijiet jehtieg li tiġi mifhuma aħjar.

Tkattir mill-ġdid tal-kontenut virali

Ġie osservat tkattir mill-ġdid virali tal-RNA nażali wara t-trattament f'Jum 10 u/jew f'Jum 14 f'subsett ta' individwi li ngħataw Paxlovid u placebo f'EPIC-HR, irrispettivament mis-sintomi tal-COVID-19. L-inċidenza tat-tkattir mill-ġdid virali f'EPIC-HR sehħet kemm fil-parteciċipanti ttrattati b'Paxlovid kif ukoll fil-parteciċipanti mhux ittrattati (placebo), iżda b'inċidenza numerikament oġġla fil-fergħa ta' Paxlovid (6.3% kontra 4.2%). It-tkattir mill-ġdid virali u l-feġġ mill-ġdid tas-sintomi tal-COVID-19 ma kinux assoċjati mal-progressjoni għal mard sever inkluż rikoveru fl-isptar, mewt jew il-feġġ tar-reżistenza.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Paxlovid hija bbażata fuq l-analiżi interim u l-analiżi ta' sostenn finali ta' EPIC-HR, studju ta' Fażi 2/3 double-blind u kkontrollat bil-placebo li fih il-parteciċipanti, li ntgħazlu b'mod każwali, kienu adulti sintomatiċi mhux rikoverati l-isptar b'dijanżosi kkonfermata mil-laboratorju ta' infezzjoni ta' SARS-CoV-2. Il-parteciċipanti eliġibbli kellhom 18-il sena jew aktar b'mill-inqas wiehed mill-fatturi ta' riskju li ġejjin għall-progressjoni għal marda severa: dijabete, piż żejje (BMI > 25 kg/m²), mard kroniku tal-pulmun (inkluża l-ażżma), mard kroniku tal-kliwi, persuna li tpejjepp fil-preżent, mard immunosoppressiv jew trattament immunosoppressiv, mard kardjovaskulari, pressjoni għolja, mard taċ-ċelluli sickle, disturbi tal-iżvilupp newroloġiku, kanċer attiv, dipendenza teknoloġika medikament relatata, jew kellhom 60 sena jew aktar irrispettivament mill-komorbidityajiet. Fl-istudju kienu inklużi parteciċipanti li bdewlhom is-sintomi tal-COVID-19 wara ≤ 5 ijiem. L-istudju halla barra l-individwi bi storja medika passata ta' infezzjoni tal-COVID-19 jew ta' tilqim kontra din il-marda.

Il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) jew placebo b'mod orali kull 12-il siegħa għal 5 ijiem. Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' parteciċipanti b'rikoverar l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt minn kwalunkwe kawża sa Jum 28. L-analiżi twettqet fis-sett tal-analiżi modifikat b'intenzjoni li jiġu ttrattati (mITT, *modified intent-to-treat*) (il-parteciċipanti kollha ttrattati b'bidu tas-sintomi wara ≤ 3 ijiem li fil-linja bażi ma rċievewx jew ma kinux mistennija li jirċievu t-trattament b'mAb terapewtiċi kontra l-COVID-19), fis-sett tal-analiżi mITT1 (il-parteciċipanti kollha ttrattati b'bidu tas-sintomi wara ≤ 5 ijiem li fil-linja bażi ma rċievewx jew ma kinux mistennija li jirċievu t-trattament b'mAB terapewtiċi kontra l-COVID-19), u fis-sett tal-analiżi mITT2 (il-parteciċipanti kollha ttrattati b'bidu tas-sintomi wara ≤ 5 ijiem).

Total ta' 2 113 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew Paxlovid jew placebo. Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 45 sena bi 12% tal-pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar (3% li kellhom 75 sena jew aktar); 51% kienu rġiel; 71% kienu Bojod, 4% kienu Suwed jew Afrikani Amerikani, u 15% kienu Asjatiċi; 41% kienu Ispaniċi jew Latini; 67% tal-parteeipanti kellhom bidu tas-sintomi ≤ 3 ijiem qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju; 80% kellhom BMI ≥ 25 kg/m² (36% a BMI ≥ 30 kg/m²); 11% kellhom dijabete mellitus; inqas minn 1% tal-popolazzjoni tal-istudju kellha immunodeficijenza; 49% tal-parteeipanti kienu seroloġikament negattivi fil-linja bażi u 49% kienu seroloġikament pożittivi. L-ammont virali medju (SD) fil-linja bażi kien ta' 4.71 log₁₀ kopji/mL (2.89); 27% tal-parteeipanti kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' $> 10^7$ (kopji/mL); 6.0% tal-parteeipanti jew kienu rċewew jew kienu mistennija li jirċievu trattament b'mAb terapewtiċi għall-COVID-19 fil-mument tal-għażla każwali u ġew esklużi mill-analiżijiet ta' mITT u mITT1. Il-varjant ta' SARS-CoV-2 primarju fiż-żewġ fergħat ta' trattament kien Delta (99%), l-aktar clade 21J.

Id-demografika u karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' Paxlovid u tal-placebo.

Id-determinazzjoni tal-effikaċja primarja kienet ibbażata fuq analiżi interim ippjanata ta' 754 parteeipant fil-popolazzjoni mITT. It-tnaqqis stmat fir-riskju kien -6.5% b'CI ta' 95% mhux aġġustat ta' (-9.3%, -3.7%) u CI ta' 95% CI ta' (-10.92%, -2.09%) meta aġġustat għall-multipliċità. Il-valur p fuq iż-żewġ naħat kien < 0.0001 b'livell ta' sinifikat fuq iż-żewġ naħat ta' 0.002.

Tabella 6 tipprovdi r-riżultati tal-punt aħħari primarju fil-popolazzjoni tal-analiżi mITT1 għas-sett ta' data shih fit-tlestija tal-istudju finali.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja f'adulti li ma ġewx rikoverati l-isptar b'COVID-19 b'doża mogħtija fi żmien 5 ijiem mill-bidu tas-sintomi li ma kinux irċewew trattament b'mAb għall-COVID-19 fil-linja bażi (sett tal-analiżi mITT1^b)

	Paxlovid (N=977)	Placebo (N=989)
Pazjenti b'rikoverar l-isptar relatat ma' COVID-19 jew mewt minn kwalunkwe kawża sa Jum 28		
n (%)	9 (0.9 %)	64 (6.5%)
Tnaqqis b'mod relattiv għall-placebo ^a (CI ta' 95%), %	-5.64 (-7.31, -3.97)	
valur p	< 0.0001	
Mewt minn kull kawża sa Jum 28, %	0	12 (1.2%)

Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; COVID-19=Marda tal-Coronavirus 2019; mAb=antikorp monoklonali; mITT1=intenzjoni modifikata għat-trattament 1 (il-parteeipanti kollha assenjati b'mod każwali għall-intervent taht studju, li hađu mill-inqas doża waħda tal-intervent taht studju, b'mill-inqas żjara waħda wara l-linja bażi sa Jum 28, li fil-linja bażi ma kinux irċewew u lanqas ma kienu mistennija li jirċievu trattament b'mAb terapewtiċi għall-COVID-19, u li ġew ittrattati ≤ 5 ijiem wara l-bidu tas-sintomi tal-COVID-19).

- Il-proporzjon kumulattiv stmat ta' parteeipanti rikoverati l-isptar jew li mietu sa Jum 28 ġie kkalkulat għal kull grupp ta' trattament bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier, fejn il-parteeipanti mingħajr status ta' rikoverar l-isptar u mewt sa Jum 28 ġew iċċensurati fil-mument li waqaf l-istudju.
- Is-sett tal-analiżi tad-data ġie aġġornat wara t-tnehhija post-hoc tad-data għal 133 parteeipant minhabba kwistjonijiet ta' kwalità tal-GCP.

It-tnaqqis fir-riskju stmat kien -6.1% b'CI ta' 95% ta' (-8.2%, -4.1%) f'parteeipanti mogħtija doża fi żmien 3 ijiem mill-bidu tas-sintomi, u -4.6% b'CI ta' 95% ta' (-7.4%, -1.8%) fis-subsett mITT1 ta' parteeipanti mogħtija doża > 3 ijiem wara l-bidu tas-sintomi.

Ġew osservati riżultati konsistenti fil-popolazzjonijiet tal-analiżi mITT u mITT2 finali. Total ta' 1 318 parteeipant kienu inkluzi fil-popolazzjoni tal-analiżi mITT. Ir-rati tal-avvenimenti kienu 5/671 (0.75%) fil-grupp ta' Paxlovid, u 44/647 (6.80%) fil-grupp tal-placebo.

Tabella 7: Progressjoni tal-COVID-19 (rikoverar l-isptar jew mewt) sa Jum 28 f'adulti sintomatiċi f'riskju akbar ta' progressjoni għal mard sever; sett ta' analiżi mITT1

	Paxlovid300 mg/100 mg	Plaċebo
Numru ta' pazjenti	N=977	N=989
Seroloġija Negattiva	n=475	n=497
Pazjenti b'rikoverar l-isptar jew mewt ^a (%)	8 (1.7%)	56 (11.3%)
Proporzjon stmat tul 28 jum [CI ta' 95%], %	1.72 (0.86, 3.40)	11.50 (8.97, 14.68)
Tnaqqis stmat b'mod relattiv għall-plaċebo (CI ta' 95%)	-9.79 (-12.86, -6.72)	
Seroloġija Pożittiva	n=490	n=479
Pazjenti b'rikoverar l-isptar jew mewt ^a (%)	1 (0.2%)	8 (1.7%)
Proporzjon stmat tul 28 jum [CI ta' 95%], %	0.20 (0.03, 1.44)	1.68 (0.84, 3.33)
Tnaqqis stmat b'mod relattiv għall-plaċebo (CI ta' 95%)	-1.5 (-2.70, -0.25)	

Abbrevjazzjonijiet: CI=intervall ta' kunfidenza; COVID-19=Marda tal-Coronavirus 2019; mITT1=intenzjoni li jiġu ttrattati modifikat 1(il-partecipanti kollha assenjati b'mod każwali għall-intervent taht studju, li hađu mill-inqas doża waħda tal-intervent taht studju, li fil-linja bażi ma kinux iċċevew u lanqas ma kienu mistennija li jirċievu trattament b'antikorpi monoklonali terapewtiċi għall-COVID-19, u li ġew ittrattati ≤ 5 ijiem wara l-bidu tas-sintomi tal-COVID-19). Is-seropozittività kienet iddefinita jekk ir-riżultati kienu pożittivi f'immunoassaġġ seroloġiku speċifiku għall-antikorpi ospitanti għall-proteini virali S jew N.

Id-differenza bejn il-proporzjonijiet fiż-2 gruppi ta' trattament u l-intervall ta' kunfidenza ta' 95% tagħha bbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-*data* huma ppreżentati.

a. Rikoverar l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt minn kwalunkwe kawża.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal mITT1 kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-partecipanti inkluzi l-età (≥ 65 sena) u l-BMI (BMI > 25 u BMI > 30) u d-dijabete.

Analizi tas-sottogrupp post-hoc f'partecipanti immunokompromessi b'mod sever

Twettqet analiżi tas-sottogrupp post-hoc f'partecipanti immunokompromessi b'mod sever (eż., tumuri malinni ematoloġiċi attivi, trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici, terapija taċ-ċelluli T sabiex jesprimu CARs jew terapija li jnaqqsu ċ-ċelluli B) u ġiet derivata mill-istudju EPIC-IC (C4671034) f'partecipanti immunokompromessi. F'partecipanti li kienu immunokompromessi b'mod sever, iż-żmien medjan biex jinkiseb l-iswab NP ta' SARS-CoV-2 RNA <LLOQ kien numerikament itwal fil-grupp ta' trattament ta' 5 ijiem (28 jum) meta mqabbel mal-gruppi ta' trattament ta' 10 ijiem (13-il jum) u ta' 15-il jum (15-il jum). Il-proporzjon ta' partecipanti li kellhom kemm test antiġen rapidu ta' SARS-CoV-2 pożittiv kif ukoll kwalunkwe sintomu fil-mira ta' COVID 19 irrappurtat mill-partecipant stess minn Jum 15 sa Jum 44 kien 33.3% (6 minn 18-il partecipant), 6.3% (1 minn 16-il partecipant) u 0% (0 minn 16-il partecipant) fil-gruppi ta' trattament ta' nirmatrelvir/ritonavir li damu 5 ijiem, 10 ijiem u 15-il jum, rispettivament. L-inċidenza ta' tkattir mill-ġdid ta' RNA virali li ġiet osservata fil-partecipanti immunokompromessi b'mod sever kienet 25% (5 minn 20 partecipant), 0% (0 minn 17-il partecipant) u 5% (1 minn 20 partecipant) fil-gruppi ta' trattament ta' Paxlovid li damu 5 ijiem, 10 ijiem u 15-il jum, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Paxlovid ġie evalwat fi studju b'fergħa waħda, open-label, ta' Fażi 2/3 (EPIC-PEDS, C4671026) li investiga s-sigurtà, it-tollerabbiltà, il-farmakokinetika, u l-effikaċja f'partecipanti pedjatriċi sintomatiċi mhux rikoverati għewwa l-isptar b'COVID-19 ikkonfermat li huma f'riskju ta' progressjoni għal mard sever. Id-*data* hija disponibbli minn 75 partecipant bl-età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 20 kg li rċevew Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg jew 300 mg/100 mg) b'mod orali kull 12-il siegħa għal 5 ijiem. L-iktar fatturi tar-riskju rrappurtati b'mod frekwenti fil-linja bażi għall-progressjoni għal mard sever kienu l-obezità (49%) u l-mard kroniku tal-pulmun (40%).

L-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq esponiment li jaqbel ma' ta' pazjenti adulti bil-COVID-19.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Paxlovid f'kategorija waħda jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-COVID-19 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir/ritonavir ġiet studjata f'parteċipanti f'saħħithom u f'parteċipanti b'COVID-19 minn ħafif sa moderat.

Ritonavir jingħata ma' nirmatrelvirbħala sustanza li ttejjeb il-farmakokinetika li twassal għal konċentrazzjonijiet sistemiċi oghla u *half-life* itwal ta' nirmatrelvir.

Wara doża ripetuta ta' nirmatrelvir/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, u 500 mg/100 mg mogħtija darbtejn kuljum, iż-żieda fl-esponiment sistemiku fl-istat fiss tidher li hija inqas minn proporzjonali għad-doża. Id-dożaġġ multiplu tul 10 ijiem laħaq l-istat fiss f'Jum 2 b'akkumulazzjoni ta' madwar darbtejn. L-esponimenti sistemiċi f'Jum 5 kienu simili għal dawk f'Jum 10 fid-dożi kollha.

Assorbiment

Wara l-ġħoti orali ta' nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg wara doża waħda, is- C_{max} medja ġeometrika ta' nirmatrelviru l- AUC_{inf} fl-istat fiss kienu ta' 2.21 $\mu\text{g/mL}$ u 23.01 $\mu\text{g}^*\text{siegħa/mL}$, rispettivament. Iż-żmien medjan għas- C_{max} (T_{max}) kien 3.00 sigħat. Il-medja aritmetika tal-half-life terminali tal-eliminazzjoni kienet ta' 6.1 sigħat.

Wara l-ġħoti orali ta' nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg wara doża waħda, is- C_{max} medja ġeometrika ta' ritonavir u l- AUC_{inf} kienu ta' 0.36 $\mu\text{g/mL}$ u 3.60 $\mu\text{g}^*\text{siegħa/mL}$, rispettivament. Iż-żmien medjan għas- C_{max} (T_{max}) kien 3.98 sigħat. Il-medja aritmetika tal-half-life terminali tal-eliminazzjoni kienet ta' 6.1 sigħat.

L-effett tal-ikel fuq l-assorbiment orali

Id-dożaġġ ma' ikla b'ħafna xaħam zied l-esponiment ta' nirmatrelvir(żieda ta' madwar 61% fis- C_{max} medja u żieda ta' 20% fl- AUC_{last} medja) meta mqabbel mal-kundizzjonijiet ta' sawm wara l-ġħoti ta' pilloli ta' 300 mg nirmatrelvir ($2 \times 150 \text{ mg}$)/100 mg ritonavir.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' nirmatrelvirmal-proteini fil-plażma umana hu ta' madwar 69%.

It-twaħħil ta' ritonavir mal-proteini fil-plażma umana hu ta' madwar 98-99%.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* li evalwaw nirmatrelvirmingħajr ritonavir mogħti fl-istess hin jissuggerixxu li nirmatrelvirjiġi metabolizzat primarjament miċ-ċitokromu P450 (CYP) 3A4. Madankollu, l-ġħoti ta' nirmatrelvirma' ritonavir jinibixxi l-metaboliżmu ta' nirmatrelvir. Fil-plażma, l-unika entità relatata mal-prodott mediċinali osservata kienet nirmatrelvirmhux mibdul. Ġew osservati metaboliti ossidattivi minuri fl-ippurgar u fl-awrina.

Studji *in vitro* li użaw mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li CYP3A huwa l-iżoforma ewlenija involuta fil-metaboliżmu ta' ritonavir, għalkemm CYP2D6 jikkontribwixxi wkoll għall-formazzjoni tal-metabolit tal-ossidazzjoni M-2.

Eliminazzjoni

Ir-rotta primarja tal-eliminazzjoni ta' nirmatrelvirmeta mogħti ma' ritonavir kienet l-eliminazzjoni tal-prodott mediċinali intatt mill-kliewi. Madwar 49.6% u 35.3% tad-doża mogħtija ta'

nirmatrelvir 300 mg giet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Nirmatrelvir kien l-entità predominanti relatata mal-medicina b'ammonti żgħira ta' metaboliti minn reazzjonijiet ta' idrolisi fil-hmieġ. Fil-plażma, l-unika entità relatata mal-medicina kwantifikabbli kienet nirmatrelvir mhux mibdul.

Studji fil-bnedmin b'ritonavir radjutikkettat urew li l-eliminazzjoni ta' ritonavir saret primarjament permezz tas-sistema tal-fwied u tal-marrara; madwar 86% tar-radjutikketta giet irkuprata mill-ippurgar, li parti minnha hija mistennija li tkun ritonavir mhux assorbit.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg jew 300 mg/100 mg giet evalwata fi 68 parteċipant pedjatriku bl-età ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg (ara sezzjoni 5.1).

L-analiżijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u s-simulazzjoni bbażata fuq il-mudell urew li l-farmakokinetika ta' nirmatrelvir/ritonavir f'parteċipanti pedjatriċi bl-eetà ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg kienu simili għal dawk f'parteċipanti adulti wara li tqiesu d-differenzi fil-piż (it-Tabella 8), b'valuri ta' C_{max} , AUC_{tau} , u C_{min} ta' 1.2, 1.4, u 1.7 darbiet oġhla, rispettivament. Il-korsijiet ta' dożaġġ pedjatriku rakkomandat għal parteċipanti bl-eetà ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 20 kg ma jirriżultaw fl-ebda differenza klinikament rilevanti f'esponiment sistemiku minn dawk għal adulti li jirċievu nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg darbtejn kuljum għal 5 ijiem (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 8: Parametri farmakokinetiċi ta' nirmatrelvir f'Jum 5 stmati bl-użu tal-immudellar PK tal-popolazzjoni wara għoti ta' korsijiet ta' dożaġġ ta' nirmatrelvir/ritonavir pedjatriċi rakkomandati^b

Popolazzjoni tal-pazjenti	Doża pedjatrika	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) ^{a,c}	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) ^a
Parteċipanti pedjatriċi bl-eetà ta' ≥ 6 snin li jiżnu ≥ 40 kg	300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum għal 5 ijiem	4.31 (2.88, 6.40)	36.3 (22.5, 58.3)	1.62 (0.71, 3.48)
Parteċipanti pedjatriċi bl-eetà ta' ≥ 6 snin li jiżnu ≥ 20 sa < 40 kg	150 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum għal 5 ijiem	4.11 (2.76, 6.15)	34.1 (21.0, 55.3)	1.47 (0.61, 3.19)

Abbrevjazzjonijiet: C_{max} =konċentrazzjoni massimali mbassra; C_{min} =konċentrazzjoni minimali mbassra (C_{trough}).

- Data ppreżentata bħala medja ġeometrika (10 u 90 perċentil).
- Id-data ppreżentata kienet iġġenerata bl-użu ta' simulazzjoni tal-mudell tal-analiżi PK tal-popolazzjoni (Fażi 1 tal-adulti + pedjatriċi) ta' 10 000 individwu virtwali f'kull grupp.
- AUC_{tau} =żona mbassra taħt il-profil tal-konċentrazzjoni u l-hin tal-plażma minn hin 0 għal 12-il siegħa għal dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

M'hemmx biżżejjed informazzjoni biex jiġi vvalutat l-esponiment ta' Paxlovid f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 20 kg.

Età u ġeneru

Il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir/ritonavir abbażi tal-eetà u l-ġeneru ma gietx evalwata.

Gruppi razzjali jew etniċi

L-esponiment sistemiku fil-parteċipanti Ġappuniżi kien numerikament aktar baxx iżda mhux differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dak fil-parteċipanti mill-Punent.

Indeboliment tal-kliewi

Meta mqabbla ma' kontrolli f'persuni f'saħħithom mingħajr indeboliment tal-kliewi, is- C_{max} u l-AUC ta' nirmatrelvir f'pazjenti adulti b'indeboliment ħafif tal-kliewi kienu 30% u 24% oghla, f'pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliewi kienu 38% u 87% oghla, u f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi kienu 48% u 204% oghla, rispettivament.

Indeboliment sever tal-kliewi, inklużi dawk li jeħtiegu emodijalisi

Il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir f'parteċipanti adulti b'COVID-19 ħafif għal moderat u b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min) li jeħtiegu emodijalisi (n=12) jew li ma jeħtigux emodijalisi (n=2) kienet evalwata wara l-ġħoti ta' 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir darba f'Jum 1, segwit minn 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir darba kuljum f'Jiem 2-5 għal total ta' 5 dozi.

Matul sessjoni tal-emodijalisi li damet 4 sigħat, madwar 6.9% tad-doża ta' nirmatrelvir tneħħiet bid-dijalisi. It-tneħħija bl-emodijalisi kienet 1.83 L/h.

Simulazzjonijiet ibbażati fuq il-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni wrew li l-ġħoti ta' 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir darba f'Jum 1, segwit minn 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir darba kuljum f'Jiem 2-5 f'parteċipanti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi rriżulta f'esponimenti komparabbli f'Jum 1 u fi stat fess (AUC_{0-24} u C_{max}) meta mqabbla ma' dawk osservati f'parteċipanti adulti b'funzjoni normali tal-kliewi li kienu qed jirċievu 300 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavir darbtejn kuljum għal 5 ijiem.

Abbażi tar-riżultati tas-simulazzjoni bbażata fuq il-mudell tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, it-tnaqqis tad-doża f'pazjenti pedjatriċi bl-eġa ta' 6 snin u akbar li jiżnu mill-inqas 40 kg b'indeboliment tal-kliewi għandu jkun parallel għal dak rakkomandat għall-adulti bl-istess grad ta' indeboliment tal-kliewi.

Id-doża f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi li jiżnu inqas minn 40 kg ma gietx determinata.

Indeboliment tal-fwied

Meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom mingħajr indeboliment tal-fwied, il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir f'parteċipanti b'indeboliment moderat tal-fwied ma kinitx differenti b'mod sinifikanti. Il-proporzjon medju ġeometriku aġġustat (CI ta' 90%) tal- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' nirmatrelvir li jqabbel indeboliment moderat tal-fwied (test) mal-funzjoni normali tal-fwied (referenza) kien ta' 98.78% (70.65%, 138.12%) u 101.96% (74.20%, 140.11%), rispettivament.

Nirmatrelvir/ritonavir ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Ommijiet li jkunu qed ireddghu

Wara 3 dozi ta' nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg mogħtija darbtejn kuljum fi 8 nisa b'saħħithom li kienu qed ireddghu, f'kundizzjonijiet ta' ikel b'ħafna xaħam u kaloriji, kemm nirmatrelvir kif ukoll ritonavir ġew eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-proporzjonijiet stmati ta' ħalib mal-plażma għas- C_{max} u l-AUC kienu 0.27 u 0.26, rispettivament għal nirmatrelvir u 0.06 u 0.07, rispettivament għal ritonavir.

Studji ta' interazzjoni mwettqa b'nirmatrelvir/ritonavir

CYP3A4 kien il-kontributur ewlieni għall-metaboliżmu ossidattiv ta' nirmatrelvir meta nirmatrelvir kien ittestjat waħdu f'mikrożomi tal-fwied tal-bniedem. Ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A u jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' nirmatrelviru ta' mediċini oħrajn primarjament metabolizzati minn CYP3A. Minkejja li jingħata flimkien ma' ritonavir bħala sustanza li ttejjeb il-farmakokinetika, hemm potenzjal li inibituri u indutturi qawwija jibdlu l-farmakokinetika ta' nirmatrelvir.

Nirmatrelvir ma jinibix CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, jew CYP1A2 b'mod reversibbli *in vitro* f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Riżultati tal-istudju *in vitro* wrew li nirmatrelvir jista' jkun induttur ta' CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, u CYP2C9. Ir-rilevanza klinika

mhijiex magħrufa. Abbażi ta' *data in vitro*, nirmatrelvir għandu potenzjal baxx li jinibixxi BCRP, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1 u OCT2. Hemm potenzjal li nirmatrelvir jinibixxi MDR1 u OATP1B1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effett fuq il-farmakokinetika ta' nirmatrelvir/ritonavir gie evalwat b'itraconazole (inibitur ta' CYP3A) u carbamazepine (induttur ta' CYP3A). Il-proporzjonijiet ta' ttestjar/referenza tal-medji ġeometriċi agġustati għall-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' nirmatrelvir kienu 44.50 % u 56.82 %, rispettivament, wara l-ghoti ta' nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg flimkien ma' diversi dożi orali ta' carbamazepine. Il-proporzjonijiet ta' ttestjar/referenza tal-medji ġeometriċi agġustati għall-AUC_{tau} u s-C_{max} ta' nirmatrelvir kienu 138.82 % u 118.57 %, rispettivament, meta nirmatrelvir/ritonavir ingħataw flimkien ma' diversi dożi ta' itraconazole meta mqabbla ma' nirmatrelvir/ritonavir mogħtija waħedhom.

L-effett ta' nirmatrelvir/ritonavir fuq mediċini oħra gie evalwat b'midazolam (substrat ta' CYP3A), dabigatran (substrat ta' P-gp) u rosuvastatin (substrat ta' OATP1B1). Il-proporzjonijiet ta' ttestjar/referenza tal-medji ġeometriċi agġustati għall-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' midazolam kienu 1430.02 % u 368.33 %, rispettivament, meta midazolam ingħata flimkien ma' diversi dożi ta' nirmatrelvir/ritonavir imqabbel ma' midazolam mogħti waħdu. Il-proporzjonijiet ta' ttestjar/referenza tal-medji ġeometriċi agġustati għall-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' dabigatran kienu 194.47 % u 233.06 %, rispettivament, wara l-ghoti ta' dabigatran ma' diversi dożi ta' nirmatrelvir/ritonavir meta mqabbel mal-ghoti ta' dabigatran waħdu. Il-proporzjonijiet ta' ttestjar/referenza tal-medji ġeometriċi agġustati għall-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' rosuvastatin kienu 131.18% u 212.44%, rispettivament, wara l-ghoti ta' rosuvastatin ma' diversi dożi ta' nirmatrelvir/ritonavir meta mqabbel mal-ghoti ta' rosuvastatin waħdu.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqu l-ebda studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà b' nirmatrelvir/flimkien ma' ritonavir.

Nirmatrelvir

L-istudji tat-tossiċità minn dożi repetuti u l-effett tossiku fuq il-ġeni ma sabu l-ebda riskju dovut għal nirmatrelvir. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità, l-iżvilupp embrijufetali jew l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fl-istudji fil-firien. Studju fil-fniek tqal wera tnaqqis avvers fil-piż tal-ġisem tal-fetu, fin-nuqqas ta' tossiċità sinifikanti għall-omm. L-esponiment sistemiku (AUC₂₄) fil-fniek fid-doża massima mingħajr effett avvers fuq il-piż tal-ġisem tal-fetu kien stmat li huwa madwar 3 darbiet oghla mill-esponiment fil-bnedmin fid-doża terapewtika rakkomandata ta' Paxlovid.

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinogeneċità b' nirmatrelvir.

Ritonavir

Studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti ta' ritonavir fl-annimali identifikaw bħala l-organi magħguri fil-mira l-fwied, ir-retina, il-glandola tat-tirojde u l-kliewi. Il-bidliet fil-fwied kienu jinvolvu elementi epatoċellulari, biljari u fagoċitiċi u kienu akkumpanjati minn żidiet fl-enzimi epatiċi. L-iperplażja tal-epitelju tal-pigment tar-retina u d-deġenerazzjoni tar-retina ġew osservati fl-istudji kollha fl-annimali gerriema li saru b'ritonavir, iżda mhux fil-klieb. Evidenza ultrastrutturali tissuggerixxi li dawn il-bidliet tar-retina jistgħu jkunu sekondarji għal fosfolipidożi. Madankollu, il-provi kliniċi ma wrew l-ebda evidenza ta' tibdil fl-għajnejn ikkawżat mill-prodott mediċinali fil-bnedmin. Il-bidliet kollha fit-tirojde setgħu jittejjgħu lura bit-twaqqif ta' ritonavir. Investigazzjoni klinika fil-bnedmin ma wriet l-ebda alterazzjoni klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-funzjoni tat-tirojde.

Bidliet fil-kliewi inkludj deġenerazzjoni tubulari, infjammazzjoni kronika u proteinurja kienu nnutati fil-firien u huma meqjusa attribwibbli għal mard spontanju speċifiku għall-ispeċi. Barra minn hekk, ma ġew innutati l-ebda anormalitajiet tal-kliewi klinikament sinifikanti fil-provi kliniċi.

L-istudji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni ma sabu l-ebda riskju dovut għal ritonavir. Studji dwar il-karċinogeneċità fit-tul ta' ritonavir fil-ġrieden u fil-firien żvelaw potenzjal tumoriġeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda huma meqjusa bħala li m'għandhom l-ebda rilevanza għall-bnedmin. Ritonavir ma pproduċa l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien. L-effett tossiku fuq l-iżvilupp osservat fil-firien (embrijuletalità, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni u bidliet vixxerali, inkluż dewmien fl-inżul tat-testikoli) seħħ prinċipalment f'doża tossika għall-omm. L-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-fniek (embrijuletalità, tnaqqis fid-daqs tal-boton u tnaqqis fil-piżijiet tal-feti) seħħ f'doża tossika għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pilloli miksija b'rita ta' Nirmatrelvir

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita

Hydroxypropyl methylcellulose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol/polyethylene glycol (E1521)
Iron oxide aħmar (E172)

Pilloli miksija b'rita ta' ritonavir

Qalba tal-pillola

Copovidone
Sorbitan laurate
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Calcium hydrogen phosphate
Sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol/polyethylene glycol (E1521)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Talc (E553b)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kards tal-folja tal-fojl tal-OPA/Al/PVC.

Daqs tal-pakkett ta' 5 kards tal-folja li kull waħda fiha 4 pilloli ta' nirmatrelvir u 2 pilloli ta' ritonavir għad-doża ta' filghodu u ta' filghaxija (total ta' 30 pillola).

Daqs tal-pakkett ta' kard tal-folja waħda li fiha 6 pilloli ta' nirmatrelvir u 5 pilloli ta' ritonavir għad-doża ta' darba kuljum (total ta' 11-il pillola).

Daqs tal-pakkett ta' 5 kards tal-folja li kull waħda fiha 2 pilloli ta' nirmatrelvir u 2 pilloli ta' ritonavir għad-doża ta' filghodu u ta' filghaxija (total ta' 20 pillola).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1625/001
EU/1/22/1625/002
EU/1/22/1625/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Jannar 2022
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Ġermanja

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg pilloli miksija b'rita
nirmatrelvir+ ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola roża miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirmatrelvir
Kull pillola bajda miksija b'rita fiha 100 mg ta' ritonavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita (20 pillola ta' nirmatrelvir+ 10 pilloli ta' ritonavir)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Skennja l-kodiċi QR għall-informazzjoni dwar il-prodott fil-lingwa nazzjonali.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1625/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PAXLOVID
nirmatrevir 150 mg pillola
ritonavir 100 mg pillola

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg pilloli miksija b'rita
nirmatrelvir + ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola roża miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirmatrelvir
Kull pillola bajda miksija b'rita fiha 100 mg ta' ritonavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

11-il pillola miksija b'rita (6 pilloli ta' nirmatrelvir+ 5 pilloli ta' ritonavir)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Skennja l-kodiċi QR għall-informazzjoni dwar il-prodott bil-lingwa nazzjonali.
URL: www.covid19oralrx.com/en

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1625/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg pillola
ritonavir 100 mg pillola

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Pfizer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jum 1
Id-doża tieghek tal-ewwel jum. Hu dawn it-3 pilloli flimkien.

Jiem 2 sa 5
Hu dawn iż-2 pilloli flimkien.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

PAXLOVID 150 mg + 100 mg pilloli miksija b'rita
nirmatrelovir + ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola roża miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirmatrelovir
Kull pillola bajda miksija b'rita fiha 100 mg ta' ritonavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

20 pillola miksija b'rita (10 pilloli ta' nirmatrelovir + 10 pilloli ta' ritonavir)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Skennja l-kodiċi QR għall-informazzjoni dwar il-prodott bil-lingwa nazzjonali.
URL: <https://www.covid19oralrx.com/en>

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1625/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

paxlovid

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PAXLOVID
nirmatrelvir 150 mg pillola
ritonavir 100 mg pillola

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Paxlovid 150 mg+ 100 mg pilloli miksija b'rita nirmatrelvir+ ritonavir

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Paxlovid u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paxlovid
3. Kif għandek tiehu Paxlovid
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Paxlovid
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Paxlovid u għalxiex jintuza

Paxlovid fih iż-żewġ sustanzi attivi nirmatrelviru ritonavir f'żewġ pilloli differenti. Paxlovid huwa mediċina antivirali li tintuza għat-trattament ta' adulti u tfal u adolexxenti bl-eżatt ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 20 kg bil-COVID-19 li ma jehtigux ossiġnu supplimentari u li għandhom riskju akbar li jipprograwwaw għal mardasevera.

Il-COVID-19 huwa kkawżat minn virus imsejjaħ coronavirus. Din il-mediċina twaqqaf il-virus milli jimmultiplika fiċ-ċelluli u dan iwaqqaf il-virus milli jimmultiplika fil-ġisem. Dan jista' jgħin lil ġismek jegħleb l-infezzjoni bil-virus, u jista' jipprevjeni li inti tiżviluppa marda severa.

Għandek tkellem tabib jekk ma thossokx aħjar jew jekk tmur għall-agħar wara 5 ijiem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Paxlovid

Tihux Paxlovid

- jekk inti allergiku għal nirmatrelvir, ritonavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin. Jekk tiehu Paxlovid ma' dawn il-mediċini, dan jista' jikkawża effetti serji jew ta' theddida għall-ħajja jew jaffettwa l-mod kif jaħdem Paxlovid:
 - Alfuzosin (użat għat-trattament ta' sintomi ta' prostata mkabbra)
 - Ranolazine (użat għat-trattament ta' wġiħ fis-sider kroniku [anġina])
 - Dronedarone, propafenone, quinidine (użati għat-trattament ta' kundizzjonijiet tal-qalb u biex jikkoreġu taħbit tal-qalb irregolari)
 - Rifampicin, rifapentine (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali)
 - Apalutamide, enzalutamide, neratinib, venetoclax (użati għat-trattament tal-kanċer)

- Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone (użati għall-prevenzjoni u l-kontroll ta' aċċessjonijiet)
- Colchicine (użat għat-trattament tal-gotta)
- Terfenadine (użati għat-trattament tal-allergiji)
- Cariprazine u lurasidone (użat għat-trattament tal-iskizofrenija)
- Pimozide, quetiapine (użati għat-trattament ta' skizofrenja, disturb bipolari, depressjoni severa u ħsibijiet jew emozzjonijiet anormali)
- Silodosin (użat għat-trattament ta' glandola tal-prostata mkabbra)
- Eplerenone u ivabradine (użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb u/jew tal-vini/arterji)
- Dihydroergotamine u ergotamine (użati għat-trattament ta' emigranji)
- Ergonovine u methylergonovine (użati biex iwaqqfu ħruġ ta' demm eċċessiv li jista' jsehh wara t-twelid jew korrimment/abort)
- Cisapride (użat biex itaffi ċerti problemi fl-istonku)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (preparazzjoni tal-ħxejjex użata bħala rimedju għad-depressjoni u l-ansjetà)
- Voclosporin (użat għat-trattament ta' disturbi fis-sistema immuni)
- Lovastatin, simvastatin, lomitapide (użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- Eletriptan (użat għat-trattament ta' emigranji)
- Lumacaftor/ivacaftor (użati għall-fibrożi ċistika)
- Finerenone (użat għat-trattament ta' mard kroniku tal-kliewi assoċjat ma' dijabete tat-Tip 2)
- Naloxegol (użat għat-trattament ta' stitikezza kkaġunata minħabba l-opjojdi)
- Avanafil, vardenafil (użati għat-trattament ta' disfunzjoni erettili [magħrufa wkoll bħala impotenza])
- Sildenafil, tadalafil (jintuża għat-trattament ta' disfunzjoni erettili [magħrufa wkoll bħala impotenza] jew pressjoni arterjali pulmonari għolja [pressjoni tad-demm għolja fl-arterja pulmonari])
- Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam, midazolam meħuda mill-ħalq (użati biex itaffu l-ansjetà u/jew problemi biex torqod)
- Tolvaptan użat għat-trattament ta' iponatremija (livelli baxxi ta' sodium fid-demm)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet allergiċi

Jistgħu jsehhu reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet allergiċi severi (magħrufa bħala “anafilassi”) u reazzjonijiet serji tal-ġilda (magħrufa bħala ‘nekrolizi epidermali tossika’ u ‘sindrome ta’ Stevens-Johnson’), f’persuni li jiehdu din il-medicina, anke wara doża waħda. Ieqaf hu din il-medicina u ċempel lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin ta’ reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs
- nefha tal-ilsien, tal-ħalq, u tal-wieċ
- tagħfis fil-gerżuma
- tinħanaq
- ħakk
- raxx tal-ġilda
- ġilda ħamra u bl-uġiġħ
- infafet u ġilda li titqaxxar
- infafet jew ulċeri fil-ħalq jew ix-xofftejn

Mard tal-fwied

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew kellek mard tal-fwied. Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied, epatite u suffeġra sehhew f’pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir.

Mard tal-kliewi

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek mard tal-kliewi.

Pressjoni tad-demmm għolja

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek qabel tiehu din il-mediċina u waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. Kien hemm rapporti ta' pressjoni tad-demmm għolja f'nies li qed jiehdu din il-mediċina, partikolarment f'individwi anzjani.

Riskju li tiżviluppa reżistenza għall-HIV-1

Jekk għandek infezzjoni tal-HIV li mhix qed tiġi ttrattata jew mhix ikkontrollata, Paxlovid jista' jwassal biex xi mediċini tal-HIV ma jahdmux daqstant tajjeb fil-futur.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal taħt 6 snin jew tfal u adolexxenti bl-età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu inqas minn 20 kg għax din il-mediċina għadha ma ġietx studjata f'dan il-grupp.

Mediċini oħra u Paxlovid

Hemm mediċini oħra li jista' jkun li ma jistgħux jittiehdu flimkien ma' Paxlovid. Għid lit-tabib/tobba jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra:

- mediċini użati għat-trattament tal-kanċer, bħal afatinib, abemaciclib, ceritinib, dasatinib, encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib, nilotinib, vinblastine u vincristine
- mediċini użati biex iraqqu d-demmm (antikoagulant), bħal warfarin, rivaroxaban, dabigatran u apixaban
- mediċini użati għat-trattament ta' konvulżjonijiet, bħal divalproex, lamotrigine u clonazepam
- mediċini użati biex wiehded jiekaf ipejje, bħal bupropion
- mediċini użati għat-trattament tal-allergiji, bħal fexofenadine u loratadine
- mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (antifungali), bħal itraconazole u voriconazole
- mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet parassitiċi, bħal albendazole
- mediċini użati għat-trattament tas-sindrome ta' Cushing—meta l-ġisem jipproduċi ammont żejjed ta' cortisol bħal pilloli ta' ketaconazole
- mediċini użati għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV, bħal efavirenz, maraviroc, raltegravir, zidovudine u bictegravir/emtricitabine/tenofovir
- mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet (eż., antibijotiċi u antimikobatterji), bħal atovaquone, clarithromycin, erythromycin, fusidic acid (mehud oralment jew mogħti ġol-vina), bedaquiline, rifabutin, delamanid u sulfamethoxazole/trimethoprim
- mediċini użati għat-trattament tal-iskizofrenija u ħsibijiet jew emozzjonijiet anormali, bħal clozapine
- mediċini użati għat-trattament ta' disturbi mentali jew tal-burdata, bħal haloperidol, risperidone u thioridazine
- mediċini użati għat-trattament ta' pressjoni tad-demmm għolja fil-vini/arterji li jformu l-pulmuni, bħal bosentan u riociguat
- mediċini użati għat-trattament ta' pressjoni tad-demmm għolja, bħal amlodipine, diltiazem, felodipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine u verapamil
- mediċini użati għat-trattament ta' problemi tal-qalb u/jew tal-vini/arterji, bħal aliskiren, ticagrelor, cilostazol u clopidogrel
- mediċini użati għat-trattament ta' kundizzjonijiet tal-qalb u l-korrezzjoni ta' tahbit irregolari tal-qalb, bħal digoxin, amiodarone, flecainide u disopyramide
- mediċini użati għat-trattament tal-fibrozi ċistika, bħal ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor u tezacaftor/ivacaftor
- mediċini użati għat-trattament tad-dijabete, bħal saxagliptin
- mediċini użati għat-trattament ta' infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ, bħal glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demmm, bħal atorvastatin, fluvastatin, pravastatin u rosuvastatin
- mediċini użati għat-trattament ta' emigranji, bħal rimegepant
- mediċini użati għat-trattament tal-inkontinenza tal-awrina, bħal darifenacin u solifenacine
- mediċini użati għat-trattament ta' problemi tas-saħħa mentali, bħal aripiprazole u brexpiprazole

- mediċini użati għas-soppressjoni tas-sistema immuni tiegħek, bħal cyclosporine, everolimus, sirolimus u tacrolimus
- mediċini użati għat-trattament ta' disturbi awtoimmuni inklużi artrite reumatika, artrite tal-psorjasi jew kolite ulċerattiva, bħal tofacitinib u upadacitinib
- mediċini użati għat-trattament ta' wġiħ qawwi, bħal morfina, fentanyl, methadone, buprenorphine, mediċini oħra li jixbħu l-morfina, pethidine u piroxicam
- mediċini użati bħala sedattivi, ipnotiċi, u sustanzi li jinduċu l-irqad, bħal alprazolam, buspirone u zolpidem
- mediċini użati għat-trattament ta' disturb tan-nuqqas ta' attenzjoni jew disturb tal-irqad li jissejjaħ narkolepsi, bħall-amfetamini
- sterojdi inklużi kortikosterojdi użati għat-trattament ta' infjammazzjoni, bħal budesonide, dexamethasone, fluticasone, prednisolone u triamcinolone
- mediċini użati għat-trattament tal-ażżma u problemi oħra relatati mal-pulmun bħal mard pulmonari ostruttiv kroniku [COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*], bħal salmeterol u theophylline
- mediċini użati għat-trattament tad-dipressjoni, bħal amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine u sertraline
- mediċini użati bħala terapija ta' sostituzzjoni tat-tirojda, bħal levothyroxine
- mediċini użati għat-trattament ta' prostata mkabbra, bħal tamsulosin
- kwalunkwe waħda mill-mediċini speċifiċi l-oħrajn li ġejjin:
 - kontraċettivi orali jew patch kontraċettivi li fihom ethinylestradiol, li jintużaw biex tiġi evitata t-tqala
 - midazolam mogħti permezz ta' injezzjoni (użat għas-sedazzjoni [stat ta' kalma jew ngħas fejn wiehied ikun imqajjem iżda rilassat hafna waqt test jew proċedura medika] jew anestesiya)

Hafna mediċini jinteragixxu ma' Paxlovid. **Żomm lista tal-mediċini tiegħek biex turiha lit-tabib/tobba u lill-ispizjar tiegħek.** Tibdiex tiehu mediċina ġdida mingħajr ma tgħid lit-tabib/tobbatiegħek. It-tabib/tobba tiegħek jista' jgħidlek/jistgħu jgħidulek jekk hux sigur li tiehu Paxlovid ma' mediċini oħra.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

M'hemmx biżżeġed informazzjoni biex wiehied ikun żgur li Paxlovid huwa sigur għall-użu waqt it-tqala. Jekk inti tqila, mhuwiex irrakkomandat li tuża din il-mediċina sakemm il-kundizzjoni klinika tiegħek ma tirrikjedix dan it-trattament. Huwa rakkomandat li toqgħod lura milli tagħmel attività sesswali jew uża kontraċeżżjoni waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina u għal 7 ijiem wara li tlesti t-trattament bħala prekawzjoni. Jekk qed tiehu kontraċeżżjoni ormonali, peress li din il-mediċina tista' tnaqqas l-effettività ta' din il-mediċina, huwa rakkomandat li jintuża kondom jew metodu ta' kontraċeżżjoni ieħor li mhux ormonali. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar it-tul ta' dan l-aġġustament meħtieġ tal-miżuri kontraċettivi tiegħek.

Ammont żgħir ta' Paxlovid jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina u għal 48 siegħa wara li tlesti t-trattament bħala prekawzjoni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Paxlovid huwa mistenni li m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Paxlovid fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Paxlovid fih is-sodium

Il-pilloli ta' nirmatrelovir ritonavir it-tnejn fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Paxlovid

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Paxlovid jikkonsisti minn 2 medicini: nirmatrelovir ritonavir.

Kors ta' trattament idum 5 ijiem.

Ibla' l-pilloli shaħ. M'ghandekx tomghod, tkisser jew tfarrak il-pilloli. Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Doża rakkomandata

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' **2** pilloli roża ta' nirmatrelovir flimkien ma' pillola **1** bajda ta' ritonavir mill-halq kull 12-il siegħa (filghodu u filghaxija).

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena

- Piż ta' mill-inqas 20 kg sa inqas minn 40 kg:
Id-doża rakkomandata hija ta' pillola **1** roża ta' nirmatrelovir flimkien ma' pillola **1** bajda ta' ritonavir mill-halq kull 12-il siegħa (filghodu u filghaxija).
- Piż ta' mill-inqas 40 kg:
Id-doża rakkomandata hija ta' **2** pilloli roża ta' nirmatrelovir flimkien ma' pillola **1** bajda ta' ritonavir mill-halq kull 12-il siegħa (filghodu u filghaxija).

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ghandkom marda tal-kliewi, id-doża ta' Paxlovid ghandha titnaqqas. Jekk jogħġbok kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għal doża xierqa ta' PAXLOVID.

Mard sever tal-kliewi

Jekk ghandek mard SEVER tal-kliewi, id-doża rakkomandata hija ta' **2** pilloli roża ta' nirmatrelovir flimkien ma' pillola **1** bajda ta' ritonavir mill-halq darba **f'Jum 1**, imbagħad pillola **1** roża ta' nirmatrelovir flimkien ma' pillola **1** bajda ta' ritonavir darba kuljum **f'Jiem 2 sa 5**.

Jekk tiehu Paxlovid aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq minn din il-medicina, ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Paxlovid

Jekk taqbeż doża ta' din il-medicina fi żmien 8 sigħat mill-hin meta tohodha s-soltu, ħudha hekk kif tiptakar. Jekk taqbeż doża b'aktar minn 8 sigħat, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u ħu d-doża li jmiss fil-hin regolari. Tihux 2 doži fl-istess hin.

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Paxlovid

Anki jekk thossok ahjar, tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Dijarea
- Rimettar
- Nawsja
- Sens ta' bidla fit-togħma (bhal togħma metallika u morra)
- Uġiġħ ta' ras

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- Reazzjonijiet allergiċi
- Pressjoni tad-demm għolja
- Uġiġħ addominali
- Uġiġħ fil-muskoli
- Raxx tal-ġilda (irrapportat ukoll bhal parti minn reazzjoni allergika)

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- Reazzjoni allergika severa magħrufa bhal "anafilassi" (bhal nefha tal-ilsien, tal-halq u tal-wiċċ, diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs, tagħfis fil-gerżuma, jew tinħanaq)
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda magħrufa bhal 'nekrolizi epidermali tossika' u 'sindrome ta' Stevens-Johnson' (bhal ġilda ħamra u bl-uġiġħ, infafet u ġilda li titqaxxar, infafet jew ulċeri fil-halq jew ix-xofftejn)
- Thoss telqa
- Ħakk (irrapportat ukoll bhal parti minn reazzjoni allergika)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-folja. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Paxlovid

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Paxlovid

- Is-sustanzi attivi f'din il-medicina huma nirmatrelviru ritonavir.
 - Kull pillola roża miksija b'rita ta' nirmatrelvirfiha 150 mg ta' nirmatrelvir.
 - Kull pillola bajda miksija b'rita ta' ritonavir fiha 100 mg ta' ritonavir.
- L-ingredjenti l-oħra fil-pillola ta' nirmatrelvirhuma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, 'Paxlovid fih il-lactose'), croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide u sodium stearyl fumarate (ara sezzjoni 2, 'Paxlovid fih is-sodium'). Il-kisja b'rita fiha hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol u iron oxide aħmar.
- L-ingredjenti l-oħra fil-pillola ta' ritonavir huma copovidone, sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, calcium hydrogen phosphate, sodium stearyl fumarate. Il-kisja b'rita fiha hypromellose, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol, hydroxypropyl cellulose, talc, colloidal anhydrous silica u polysorbate 80.

Kif jidher Paxlovid u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' 150 mg nirmatrelvir huma roża, b'forma ovali u mnaqqxa b'“PFE” fuq naħa waħda u “3CL” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 100 mg ritonavir huma pilloli ta' kulur abjad għal abjad jagħti fil-griż, f'forma ta' kapsula, u mnaqqxa b'“H” fuq naħa waħda u “R9” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita ta' Paxlovid huma disponibbli f'5 kards tal-folja bid-doża ta' kuljum b'total ta' 30 pillola jew 20 pillola ppakkjati f'kartuna.

Fil-pakkett ta' 30 pillola, kull kard tal-folja ta' kuljum fiha 4 pilloli ta' nirmatrelvir (150 mg kull waħda) u 2 pilloli ta' ritonavir (100 mg kull waħda) u tindika liema pilloli jeħtieġ li jittieħdu filgħodu u liema filgħaxija (simboli ta' xemx u qamar).

Fil-pakkett ta' 20 pillola, kull kard tal-folja ta' kuljum fiha 2 pilloli ta' nirmatrelvir (150 mg kull waħda) u 2 pilloli ta' ritonavir (100 mg kull waħda) u tindika liema pilloli jeħtieġ li jittieħdu filgħodu u liema filgħaxija (simboli ta' xemx u qamar).

Il-pilloli miksija b'rita ta' Paxlovid huma disponibbli wkoll f'kard tal-folja ta' 5 ijiem b'total ta' 11-il pillola ppakkjati f'kartuna. Il-kard tal-folja ta' 5 ijiem fiha 6 pilloli ta' nirmatrelvir (150 mg kull waħda) u 5 pilloli ta' ritonavir (100 mg kull waħda) u tindika liema pilloli jeħtieġ li jittieħdu darba kuljum għal 5 ijiem.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussell
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Ġermanja

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Little Connell
Newbridge
County Kildare
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (bla hlas)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Skennja l-kodiċi b'mobile biex ittella' l-fuljett ta' tagħrif f'lingwi differenti.



URL: www.covid19oralrx.com/en

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Anness IV

**Konklużjonijiet dwar it-talba għal sena ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni ppreżentati
mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **sena waħda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irreveda d-*data* sottomessa mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjoni terapewtika l-għdida ġgħib magħha benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.