

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 87.75 mg ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, safra, b'forma ta' kapsula, bikonvessa, bi truf iċċanfrinati, b'daqs ta' madwar 19.1 mm × 10.2 mm, imnaqxa b'M163' fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ritonavir huwa indikat li jittiehed flimkien ma' agenti oħra antiretrovirali għall-kura ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 (adulti u tfal ta' sentejn jew aktar fl-eta').

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ritonavir Mylan għandu jingħata minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Ritonavir mogħti biex iżid l-effett farmakokinetiku

Meta ritonavir jiġi użat ma impedituri tal-protejaż oħra biex iżid l-effett farmakokinetiku, għandu jiġi kkonsultat is-sommarju tal-karatteristiċi tal-impeditur tal-protejaż partikolari.

L-impedituri protejaż tal-HIV-1 li ġejjin, ġew approvati sabiex jittiehdu fid-dożi hawn indikati flimkien ma' ritonavir biex iżidu l-effett farmakokinetiku.

Adulti

600 mg amprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum

300 mg atazanavir darba kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum

700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100mg ritonavir darbtejn kuljum

lopinavir imħallta ma' ritonavir f'taħlita waħda (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg jew 800 mg/200mg.

1000 mg saquinavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li diġa ħadu trattament antiretrovirali (ART, *antiretroviral treatment*). Ibda il-kura b'500 mg saquinavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100mg ritonavir darbtejn kuljum fl-ewwel sebat ijiem, imbagħad 1000 mg saquinavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li ma ħadux kura bl-ART qabel.

500 mg tipranavir darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum (tipranavir flimkien ma' ritonavir m'għandhomx jingħataw f'pazjenti li ma ħadux kura qabel).

600 mg darunavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li diġa hađu ART. 800 mg darunavir darba kuljum flimkien ma' 100mg ritonavir darba kuljum jistgħu jingħataw f'xi pazjenti li diġa hađu ART. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir għal aktar informazzjoni fuq id-dożaġġ ta' darba kuljum f'pazjenti li diġa hađu ART. Darunavir 800mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum f'pazjenti li ma hađux kura bl-ART qabel

Tfal u adolexxenti

Ritonavir huwa rrakkomandat għal tfal ta' sentejn jew aktar fl-età. Għal aktar rakkomandazzjonijiet ta' doża, irreferi għall-informazzjoni tal-prodott ta' Impedituri Protejaż oħra li ġew approvati sabiex jingħataw flimkien ma' ritonavir.

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment renali

Peress li ritonavir jiġi primarjament imetabolizzat mill-fwied, ritonavir jista' jkun adattat, bħala dak li jżid l-effett farmakokinetiku, għal użu b'attenzjoni minn pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali, u dan skond l-impeditur protejaż speċifiku li miegħu jkun qiegħed jingħata ritonavir. Madanakollu, peress li huwa biss ammont żgħir hafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliewi, m'huwieq mistenni tnaqqis fl-eliminazzjoni totali mill-ġisem f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali. Għal informazzjoni speċifika dwar dożaġġ għal persuni li jbatu minn indeboliment renali, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) tal-impeditur protejaż li jkun ingħata ma' ritonavir.

Indeboliment tal-fwied

Ritonavir m'għandux jingħata biex iżid l-effett farmakokinetiku lil pazjenti li jbatu minn mard mhux kumpensat tal-fwied, (ara sezzjoni 4.3). Peress li m'hemmxi studji farmakokinetiċi fuq pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied mingħajr kumpens, stabbli u sever (*Child Pugh* Grad C), ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni meta huwa jintuża biex jżid l-effett farmakokinetiku u dana minhabba l-fatt li jistgħu jiżiedu l-livelli tal-PI li jingħata ma' ritonavir. Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jiddependu mill-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir. Fil-każ ta' dan it-tip ta' persuni, l-SPC tal-PI li jingħata ma' ritonavir għandha tiġi analizzata għal xi informazzjoni speċifika fuq id-dożaġġ.

Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali

Adulti

Id-doża rrakkomandata tal-pilloli miksiya b'rita ritonavir hija ta' 600 mg (6 pilloli) darbtejn kuljum (total ta' 1200 mg kuljum) mill-halq.

Meta tinbeda il-kura, žieda gradwali fid-doża ta' ritonavir tista' tgħin biex iżżid it-tolleranza. Il-kura għandha tinbeda bi 300 mg (3 pilloli) darbtejn kuljum għal perijodu ta' tlett ijiem, u tiżdied b'100 mg (pillola waħda) darbtejn kuljum sakemm wiehed jasal sa 600 mg darbtejn kuljum, u dana fuq perijodu ta' mhux akatr minn 14 il-ġurnata. Il-pazjenti m'għandhomx jibqgħu jiehdu doża ta' 300 mg darbtejn kuljum għal aktar minn 3 ijiem.

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn jew aktar fl-età)

Id-doża tas-soluzzjoni ritonavir irrakkomandata għat-tfal hija ta' 350 mg/m² mill-halq darbtejn kuljum, u m'għandhiex teċċedi 600 mg darbtejn kuljum. Ritonavir għandu jibda jittiehed b'doża ta' 250 mg/m² u jiżdied kull jumejn jew tlieta b'50 mg/m² darbtejn kuljum.

Forom/qawwiet farmaċewtiċi oħra jistgħu jkunu aktar adattati għall-ġhoti lil din il-popolazzjoni.

Għal tfal akbar fl-età jista' jkun aktar vijabbli li taqleb għall-pilloli minn forom farmaċewtiċi oħra għad-doża tal-manteniment.

Tabella 1. Qlib ta' doza minn trab għal suspensjoni orali għal pilloli għat-tfal

Doża ta' trab għal suspensjoni orali	Doża tal-pilloli
175 mg (2.2 mL) darbtejn kuljum	200 mg filgħodu u 200 mg filgħaxija
350 mg (4.4 mL) darbtejn kuljum	400 mg filgħodu u 300 mg filgħaxija
437.5 mg (5.5 mL) darbtejn kuljum	500 mg filgħodu u 400 mg filgħaxija
525 mg (6.6 mL) darbtejn kuljum	500 mg filgħodu u 500 mg filgħaxija

Minhabba n-nuqqas ta' informazzjoni fuq is-sigurtà u l-effikaċja, Ritonavir m'huwiex irrakkomandat għall-użu fi tfal ta' taht is-sentejn.

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani

L-informazzjoni farmakokinetika indikat li m'hemm l-ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża f'każ ta' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Preżentement, m'hemm l-ebda informazzjoni speċifika relatata ma' dan it-tip ta' pazjent, u għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet għal doża speċifiku. Huwa ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, għalhekk m'huwiex mistenni tnaqqis fl-eliminazzjoni totali ta' rinovir mill-ġisem f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali. Minhabba l-fatt li ritonavir jehel ħafna mal-proteini tad-dem, m'huwiex probabbli li ammont kbir minnu jiġi mneħhi bil-ħemodijalisi jew bid-dijalisi peritonejali.

Indeboliment tal-fwied

Ritonavir huwa prinċipalment imetabolizzat u eliminat permezz tal-fwied. Informazzjoni farmakokinetika tindika li m'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied li jvarja minn ħafif għal moderat (ara sezzjoni 5.2). Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ritonavir fit-tfal ta' sentejn jew anqas fl-età għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita Ritonavir Mylan jingħataw mill-ħalq u għandhom jinbelgħu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli miksija b'rita Ritonavir Mylan jridu jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku ta' PIs ohra, għall-kontra-indikazzjonijiet ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-impeditur protejaż li jingħata flimkien ma' ritonavir.

Ritonavir m'għandux jingħata biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala agent antiretrovirali lil pazjenti li għandhom mard mhux kompensat tal-fwied.

Studji *in vitro* u *in vivo* urew li ritonavir huwa impeditur potenti ta' bijotrasformazzjonijiet medjati b'CYP3A u CYP2D6. Il-prodotti mediċinali segwenti huma kontro-indikati meta jintużaw ma' ritonavir, u jekk mhux indikat xort'ohra, il-kontra-indikazzjoni hija bbażata fuq il-potenzjal li ritonavir għandu li jimpedi l-metaboliżmu tal-prodott mediċinali l-iehor li jkun qiegħed jingħata miegħu, u dan jirriżulta f'esponiment akbar għall-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir, u riskju ta' avvenimenti avversi li huma klinikament sinifikanti.

L-effett li ritonavir għandu li jimmodula l-enzimi jista' jkun dipendenti fuq id-doża. Għal xi prodotti, il-kontro-indikazzjonijiet jistgħu jkunu aktar rilevanti meta ritonavir jintuża bħala agent antiretrovirali milli meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku (e.ż. rifabutin u voriconazole):

Tabella 2. Prodotti mediċinali kontraindikati meta jintużaw ma' Ritonavir

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Żieda jew tnaqqis fil-livelli tal-prodotti mediċinali li jingħataw b'mod konkomitanti		
Mediċini li jimblukaw ir-riċettur α_1 -Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaguna pressjoni baxxa ħafna (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini Analġesiċi	Pethidine, piroxicam, propoxyphne	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' norpethidine, piroxicam u propoxyphene. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' dipressjoni respiratorja severa jew ta' abnormalitajiet ematoloġiċi, jew effetti avversi ohra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
Mediċina għal kontra l-angina	Ranolazine	Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u /jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' neratinib li jistgħu jżidu l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja li jinkludu tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq ir-ritmu tat-ṥabbit tal-qalb	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' ṥabbit irregolari tal-qalb jew effetti avversi ohra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
Mediċini Anti-bijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid u ritonavir.
Mediċini li jaħdmu kontra il-fungi	Voriconazole	L-użu ta' ritonavir (400 mg darbtejn kuljum jew aktar) flimkien ma' voriconazole huwa kontro-indikat minħabba li jkun hemm tnaqqis fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' voriconazole, u għalhekk huwa possibbli li jintilef l-effett (ara sezzjoni 4.5)
Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' ṥabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti.

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Mediċini li jaħdmu kontra il-gotta	Colchicine	Hemm potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew reazzjonijiet li jistgħu jwasslu għall-mewt f' pazjenti b' indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Mediċini li jaħdmu kontra <i>l-mycobacteria</i>	Rifabutin	L-użu ta' ritonavir (500 mg darbtejn kuljum) mogħti f' doża bħala aġent antiretrovirali flimkien ma' rifabutin minhabba zieda fil-koncentrazzjoni fis-serum ta' rifabutin u riskju ta' reazzjonijiet avversi, li jinkludu l-inflamazzjoni tal-uvea (ara sezzjoni 4.4). Rakkommandazzjonijiet għall-użu ta' ritonavir meta dan jingħata biex iżid l-effett farmakokinetiku flimkien ma' rifabutin huma mnizzla f' sezzjoni 4.5
Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici	Lurasidone	Żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Clozapine, pimozide	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' clozapine u pimozide. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' abnormalitajiet ematoloġici serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
	Quetiapine	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-amministrazzjoni flimkien ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi tal-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' derivattivi tal-ergotina li twassal għal tossiċità akuta tal-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija.
Mediċini li jaħdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent.
Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi		
Impedituri Reductase HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomiali (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein)	Lomitapide	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Impeditur PDE5	Avanafil	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Meta jintuża biss għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil. Għalhekk, jiżjed il-potenzjal ta' iżjed effetti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-ġhoti ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam	Żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. (Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5).
Tnaqqis fil-livell ta' Ritonavir		
Preparazzjonijiet tal-ħxejjex mediċinali	Fexfiex tar-raba'	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li jinkludu l-fexfiex tar-raba' (<i>Hypericum perforatum</i>) minħabba riskju ta' tnaqqis ta' koncentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ritonavir m'huwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir jew kwalunkwe kura antiretrovirali oħra, jistgħu jibqgħu jiżvillupaw infezzjonijiet opportunistiċi jew komplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV-1.

Meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku ma' PIs oħra, għandhom jiġu kkonsidrati d-dettalji kollha tat-twissijiet u tal-prekawzjonijiet rilevanti għal dak il-PI partikolari, u għalhekk is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dak il-PI partikolari għandu jiġi kkonsultat.

Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku

Pazjenti li jbatu minn dijarea kronika jew min-nuqqas ta' assorbiment

F'każ li tiġi kkawżata d-dijarea, ikun hemm bżonn ta' aktar osservazzjoni mis-soltu. Iż-żieda relattivament kbira ta' dijarea waqt li tkun qiegħda tingħata l-kura b' ritonavir tista' jaffetwa l-assorbiment u l-effikaċja (minħabba nuqqas ta' osservanza mill-pazjent) ta' ritonavir jew prodotti mediċinali oħra li jkunu qegħdin jittieħdu ma' ritonavir. Ħafna rimettar u/jew dijarea persistenti assoċjati mal-użu ta' ritonavir jistgħu ukoll jaffetwaw l-funzjoni renali. F'każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni renali, huwa aħjar li ssir osservazzjoni fuq il-funzjoni renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fit-telf ta' demm, inkluz ematomi tal-ġilda spontanja u emartrozi, f'każ ta' pazjenti li jbatu minn emofilja tat-tip A u B li rċevew kura b'impedituri protejaż. F'ċerti pazjenti ingħata l-fattur VIII addizzjonalment. F'aktar min-nofs il-każi li ġew irrapporati, il-kura bl-impedituri protejaż tkomplet, jew reġgħet inbdiet mill-ġdid fejn din kienet ġiet imwaqqfa. Relazzjoni każwali

giet imsejha, għalkemm il-mekkanizmu ta' azzjoni ma gietx iċċarata. Pazjenti emofiljaċi għandhom għalhekk jiġu infurmati bil-possibilità ta' zieda fit-telf ta' demm.

Parametri tal-piż u metabolici

Zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jista' jsehh waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabilliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Għandha tiġi kkunsidrata l-pankreatite f'każ li jirriżultaw sintomi klinici (nawseja, rimettar, ugiġh addominali) jew anormalitajiet fil-valuri tal-laboratorju (bħal zieda fis-serum *lipase* jew valuri *amylase*) li huma assoċjati mal-pankreatite. Pazjenti li juru dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati, u l-kura b'ritonavir għandha titwaqqaf f'każ li jkun hemm dijanjosi ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindromu ta' rikostruzzjoni infjammatorja tal-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV li meta tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART) ikollhom immunità defiċjenti hafna, tista' tirriżulta reazzjoni għall-patoġeni li ma jikkaġunawx sintomi jew li huma opportunisti residwali, u tikkaġuna kundizzjonijiet klinici serji, jew tiggrava s-sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn jiġu nnotati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur minn meta tkun inbdiet t-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Eżempji relevati huma retinite ikkawzata minn *cytomegalovirus*, infezzjonijiet *generalised* u/jew infezzjonijiet fokali kkawżati minn *mycobacteria*, u pnemonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat, u fejn ikun hemm bżonn tinbeda l-kura.

Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u l-epatite autoimmune) gew irrapurtati wkoll li graw f'sitwazzjoni ta' rikostruzzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li gew irrapurtati li dehru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfegġu xhur wara li jkun beda it-trattament.

Mard tal-Fwied

Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li jbatu minn mard mhux kompensat tal-fwied. (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jbatu minn epatite B jew C u li jkunu qeghdin jiehdu terapija antiretrovirali kombinata għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet epatici avversi li huma severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija konkomitanti antiretrovirali għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott relatat ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li għandhom kundizzjoni ta' diżfunzjoni fil-fwied li kienet teżisti qabel, inkluża l-epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' abnormalitajiet fil-funzjonijiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata u għandhom jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk f'dawn il-pazjenti jkun hemm prova li l-mard fil-fwied mar għall-agħar, l-interruzzjoni jew twaqqif tal-kura għandu jiġi kkunsidrat.

Mard Renali

Peress li huwa biss ammont żgħir hafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, m'huwiex mistenni tnaqqis fl-eliminazzjoni totali mill-ġisem, f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali. (ara ukoll sezzjoni 4.2).

Insuffiċjenza renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fumarate (DF) fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Nekrosi tal-għadam

Għalkemm gew ikkunsidrati diversi fatturi bħala l-kawża (li jinkludu użu ta' *corticosteroids*, il-konsum tal-alkoħol, immuno-soppressjoni severa, indici tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' nekrosi tal-

għadam ġew irrapportati f'pazjenti li jbatu mill-marda tal-HIV fi stat avanzat u/jew li kellhom esponiment għal tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex huma jitolbu parir mediku jekk iħossu wegħat fil-ġogi u uġiġħ, ebusija tal-ġogi jew difikultà fil-movimenti.

Titwil tal-intervall PR

Ġie ppruvat li, f'xi sugġetti adulti f'saħħithom, ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi tal-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu ritonavir ġew irrapportati kazi rari ta' imblukkar atrioventriculari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmissjoni tal-impulsi fin-nervituri jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, ritonavir għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Effetti fuq prodotti mediċinali oħra

Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet segwenti għandhom jiġu kkunsidrati meta ritonavir jintuża bħala aġent antiretrovirali. Meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku fil-livell ta' 100 mg u 200 mg, wiehed ma jistax jassumi li t-twissijiet u l-prekawzjonijiet segwenti se japplikaw ukoll. Meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku, id-dettalji kollha fuq it-twissijiet u l-prekawzjonijiet li huma rilevanti għal dak il-PI partikolari għandhom jiġu kkunsidrati, u għalhekk sabiex jiġi determinat jekk l-informazzjoni t'hawn tapplikax jew le, għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.4, għal dak il-PI partikolari.

Impedituri PDE5

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jingħataw sildenafil jew tadalafil għall-kura tad-disfunzjoni erettile lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir. L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni tagħhom b'mod sostanzjali, u dan jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati magħhom, bħal pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul tal-parti ġenitali maskili (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu ta' sildenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontro-indikat għal pazjenti li għandhom pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).

Impedituri HMG-CoA reductase

L-impedituri HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A għall-metabolizmu, għalhekk l-użu ta' ritonavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin m'huwiex irrakkomandat minħabba li hemm riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi r-rabdomijolizi. Għandha titiehed ukoll l-attenzjoni u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqa jekk ritonavir jiġi użat flimkien ma' atorvastatin, li jiġi metabolizzat kemmxejn inqas minn CYP3A. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kien irrapurtat li kien hemm żieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta jiġi amministrat flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar, iżda jista' jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Għandhom jintużaw l-aktar dożi baxxi ta' atorvastatin jew rosuvastatin meta jiġu użati ma' ritonavir biex iżidu l-effett farmakokinetiku jew bħala aġenti antiretrovirali. Il-metabolizmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix minn CYP3A, u interazzjonijiet ma' ritonavir m'humix mistennija. Jekk tkun indikata kura b'impeditur HMG-CoA reductase, pravastatin jew fluvastatin huma rrakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

Ġew irrapurtati interazzjonijiet li jistgħu jipperikolaw il-ħajja u oħrajn fatali, f'pazjenti kkurati b'colchicine u inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ritonavir (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Digoxin

Attenzjoni speċjali għandha tingħata meta ritonavir jingħata lil persuni li jiehdu digoxin, għaliex it-tehid flimkien ta' ritonavir ma' digoxin huwa mistenni li jżid il-livelli ta' digoxin. Il-livelli oġhla ta' digoxin jistgħu jonqsu maż-żmien (ara sezzjoni 4.5).

F'każ ta' pazjenti li meta jinbeda ritonavir ikunu diġà qegħdin jiehdu digoxin, id-doża ta' digoxin għandha titnaqqas għal nofs id-doża normali li jiehu l-pazjent, u wara li jinbdew jittiehdu ritonavir u digoxin flimkien, il-pazjent għandu jiġi osservat aktar mill-viċin mis-soltu għal ħafna ġimgħat.

Digoxin għandu jiġi introdott aktar bil-mod mis-soltu f'każ ta' pazjenti li meta jiġi introdott digoxin huma jkunu diġà qegħdin jiehdu ritonavir. F'dan il-perijodu, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu monitorjati b'aktar attenzjoni mis-soltu, b'aġġustamenti fid-doża, skond il-bżonn, ibbażati fuq il-livelli kliniċi, elettrokardjografici u ta' digoxin li jinstabu.

Ethinyl estradiol

Meta ritonavir jingħata f'dożi terapewtiċi jew baxxi, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta' barriera jew metodi oħra ta' kontraċettivi li ma fihomx ormoni, u dan peress li hemm probabilità li ritonavir inaqqas l-effett u jbidel il-profil ta' telf ta' demm mill-ġuf meta huwa jingħata ma' kontraċettivi li jkun fihom estradiol.

Glucocorticoids

L-użu flimkien ta' ritonavir u fluticasone jew *glucocorticoids* oħra li jiġu metabolizzati minn CYP3A4 m'huwix rakkomandat, ħlief jekk il-benefiċji potenzjali tal-kura huma akbar mir-riskju ta' effetti sistemici tal-*corticosteroid*, li jinkludu is-sindromu *Cushing (Cushing's Syndrome)* u soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Trazodone

Attenzjoni speċjali għandha tingħata meta ritonavir jingħata lil pazjenti li jużaw trazodone. Trazodone huwa sustanza li fuqha taġixxi is-CYP3A4 u l-ġhoti ta' ritonavir miegħu huwa mistenni li jżid il-livelli ta' trazodone. Reazzjonijiet avversi ta' nawseja, sturdament, pressjoni baxxa ħafna u sinkope ġew innotati fi studji dwar l-effett ta' medicina fuq oħra b'doża waħda fuq voluntiera b'saħħithom (ara sezzjoni 4.5)

Rivaroxaban

L-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux irrakkomandat, minħabba riskju ta' żieda ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Riociguat

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwix rakkomandat minħabba ż-żieda potenzjali fl-espożizzjoni ta' riociguat (ara sezzjoni 4.5).

Vorapaxar

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwix rakkomandat minħabba ż-żieda potenzjali fl-espożizzjoni ta' vorapaxar (ara sezzjoni 4.5).

Bedaquiline

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta' bedaquiline li potenzjalment tista' żżid r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandu jiġi evitat. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' bedaquiline). Rivaroxaban: L-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux irrakkomandat, minħabba riskju ta' żieda ta' fsada (ara sezzjoni 4.5).

Delamanid

L-ġhoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (ritonavir) jistgħu jżidu l-espożizzjoni għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat mat-titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-ġhoti ta' delamanid flimkien ma' ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti ħafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' delamanid).

Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku

Il-profil ta' interazzjonijiet ta' impedituri protejaż tal-HIV, meta dawn jiġu mogħtija ma' doża żgħira ta' ritonavir, jiddependu fuq l-impeditur protejaż speċifiku li jkun inġhata ma' ritonavir.

Għal deskrizzjoni tal-mekkanizmi u mekkanizmi potenzjali li jikkontribwixxu għall-profil ta' interazzjonijiet tal-PIs, ara sezzjoni 4.5. Jekk jogħġbok ara ukoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-PI partikolari li qiegħed jiġi miżjud l-effett tiegħu.

Saquinavir

M'għandhomx jintużaw doži ta' ritonavir ta' aktar minn 100 mg darbtejn kuljum. Doži akbar ta' ritonavir urew li huma relatati ma' inċidenza akbar ta' reazzjonijiet avversi. L-għotja flimkien ta' saquinavir u ritonavir wasslu għall-reazzjonijiet severi, l-aktar kètosidijabetika u disturbu fil-fwied, speċjalment f'pazjenti li kienu diġà jbatu minn mard tal-fwied.

Saquinavir/ritonavir m'għandux jingħata flimkien ma' rifampicin minhabba r-riskju ta' tossiċità severa fil-fwied (li timmanifesta ruhha permezz ta' żieda fit-transaminases tal-fwied) jekk dawn it-tliet prodotti mediċinali jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5).

Tipranavir

L-għoti ta' tipranavir ma' 200 mg ta' ritonavir, ġie assoċjat ma' rapporti ta' epatite klinika u dikompensazzjoni epatika, inkluż xi fatalitajiet. Attenzjoni speċjali għandha tingħata lil pazjenti li jbatu ukoll mill-infezzjoni kronika tal-epatite B jew epatite C, minhabba li dawn il-pazjenti għandhom riskju akbar ta' ħsara fil-fwied.

Doži ta' ritonavir ta' inqas minn 200 mg darbtejn kuljum m'għandhomx jintużaw għaliex dawn jistgħu jbiddu il-profil tal-effikaċja tat-taħlita.

Fosamprenavir

L-għoti flimkien ta' fosamprenavir u ritonavir f'doži akbar minn 100 mg darba kuljum ma' ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži aktar għoljin ta' ritonavir jista' jbiddu il-profil tas-sigurtà tat-taħlita, u għalhekk m'huwix rakkomandat.

Atazanavir

L-għoti ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir f'doži akbar minn 100 mg darba kuljum ma' ġiex klinikament evalwat. L-użu ta' doži ta' ritonavir akbar minn hekk jista' jbiddu il-profil tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardijaċi, livelli għoljin ta' bilirubin fid-demm), u għalhekk m'huwix rakkomandat. Tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum biss f'każi meta atazanavir flimkien ma' ritonavir ikunu qegħdin jingħataw flimkien ma' efavirenz. F'dan il-każ, għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib. Għal aktar dettalji, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' atazanavir.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 87.75 mg ta' sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 4.4% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium.

Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott hija ekwivalenti għal 53% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO għal għas-sodium.

Ritonavir huwa kkunsidrat li għandu livell għoli ta' sodium. Dan għandu b'mod partikolari jittiehed f'konsiderazzjoni għal persuni li qegħdin fuq dieta baxxa fis-sodium.

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

Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bhala agent antiretrovirali

Ritonavir għandu affinità għolja għal diversi isoformi ta' ċitokromi P450 (CYP) u jista' jimpedixxi l-ossidazzjoni skond din l-ordni li ġejja: CYP3A4 > CYP2D6. L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-prodott mediċinali l-ieħor, u dan jista' jżid jew itawwal l-effetti terapewtiċi u avversi tiegħu. Għal xi prodotti mediċinali partikolari (e.ż. alprazolam) l-effetti ta' impediment ta' ritonavir fuq CYP3A4 jistgħu jonqsu maż-żmien. Ritonavir għandu ukoll affinità għolja għal *P-glycoprotein* u jista' jimpedixxi dan it-trasportatur. L-effett li ritonavir għandu li jimpedixxi (kemm ma', kif ukoll mhux ma' impedituri protejaż oħra) fuq l-attività P-gp jista' jonqos maż-żmien (e.ż. digoxin u fexofenadine-ara t-tabella t'hawn taħt – “L-Effetti ta' ritonavir fuq prodotti mediċinali li m'humiex antiretrovirali”). Ritonavir jista' jikkawża glukuronidazzjoni u ossidazzjoni permezz ta' CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19 u għalhekk iżid il-biotrasformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn dawn il-passaġġi, u jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-esponiment sistemiku għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas l-effett terapewtiku jew iqassar il-perijodu tal-effett terapewtiku tagħhom.

Informazzjoni importanti fuq interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali meta ritonavir jiġi użat biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir.

Prodotti mediċinali li jaffetwaw il-livelli ta' ritonavir

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu mnaqqsa bl-użu ta' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li jkollhom fihom il-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) flimkien ma' ritonavir. Dan huwa dovut lill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali permezz tal-fexfiex tar-raba'. Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li għandhom fihom il-fexfiex tar-raba' m'għandhomx jintużaw flimkien ma' ritonavir. Jekk pazjent diġà qiegħed jieħu l-fexfiex tar-raba', il-fexfiex tar-raba' għandu jitwaqqaf u jekk huwa possibbli iċċekja l-livelli virali. Il-livelli ta' ritonavir jistgħu jizdiedu mat-twaqqif tal-fexfiex tar-raba'. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' ritonavir. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tal-kura bil-fexfiex tar-raba' (ara sezzjoni 4.3).

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu affetwati minn prodotti mediċinali speċifiċi li jingħataw flimkien ma' ritonavir (e.ż. delavirdine, efavirenz, phenytoin u rifampicin). Dawn l-interazzjonijiet huma mniżżla fit-tabella t'hawn taħt dwar l-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali.

Prodotti mediċinali li huma affetwati bl-użu ta' ritonavir

Interazzjonijiet bejn ritonavir u impedituri protejaż, aġenti antiretrovirali minbarra impedituri protejaż u prodotti mediċinali oħra li m'humiex antiretrovirali huma mniżżla fit-tabelli t'hawn taħt. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun lista inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu konsultati l-SmPCs individwali.

Tabella 3. Interazzjonijiet tal-Prodott Mediċinali – Ritonavir ma' Impedituri Protejż

Prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott mediċinali studjat	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q12 h	100 q12 h	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ b'5 darbiet
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' amprenavir. Studji kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 600 mg amprenavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Minhabba r-riskju ta' tossiċità mill-eċċipjenti fiż-żewġ formulazzjonijiet, is-soluzzjoni orali ritonavir m'għandhiex tinghata lit-tfal flimkien mas-soluzzjoni orali amprenavir. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' amprenavir.</p>					
Atazanavir	300 q24 h	100 q24 h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ b'2 (darbtejn)	↑ bi 11-il darba ↑ bi 3 – 7 darbiet
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' atazanavir. Studji kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 300 mg atazanavir darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum fuq pazjenti li għandhom esperjenza tat-trattament. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' atazanavir.</p>					
Darunavir	600, doża waħda	100 q12 h	Darunavir	↑ b'14-il darba	
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' darunavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, darunavir għandu jinghata flimkien ma' ritonavir. Ma ġewx studjati doži ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' darunavir. Għal aktar informazzjoni, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir.</p>					
Fosamprenavir	700 q12 h	100 q12 h	Amprenavir	↑ bi 2.4 drabi	↑ bi 11-il darba
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' amprenavir (minn fosamprenavir). Biex l-effett terapewtiku ta' fosamprenavir jiġi żgurat, fosamprenavir għandu jinghata ma' ritonavir. Studji kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Ma ġewx studjati doži ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma' fosamprenavir. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' fosamprenavir.</p>					
Indinavir	800 q12 h	100 q12 h	Indinavir ³	↑ 178%	MD
			Ritonavir	↑ 72%	MD
	400 q12 h	400 q12 h	Indinavir ³	↔	↑ b'4 darbiet
			Ritonavir	↔	↔
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' indinavir. Għadhom ma ġewx stabbiliti d-doži t-tajba relatati mas-sigurtà u l-effikaċja għal din it-taħlita. B'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, irriżulta biss benefiċju minimu medjat minn zieda farmakokinetika minn ritonavir. F'każi tat-tehid flimkien ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) u indinavir (800 mg darbtejn kuljum) għandha tiġi eżerċitata attenzjoni minhabba li r-riskju ta' ġebba fil-kliewi jista' jizzied.</p>					
Nelfinavir	1250 q12 h	100 q12 h	Nelfinavir	↑ 20sa39%	MD
	750, doża waħda	500 q12 h	Nelfinavir	↑ 152%	MD
<p>Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' nelfinavir. Għadhom ma ġewx stabbiliti d-doži t-tajba relatati mas-sigurtà u l-effikaċja għal din it-taħlita. B'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, irriżulta biss benefiċju minimu medjat minn zieda farmakokinetika minn ritonavir.</p>					

Prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott mediċinali studjat	AUC	C _{min}
Saquinavir	1000 q12 h	100 q12 h	Saquinavir ⁴	↑ bi 15-il darba	↑ b'5 darbiet
			Ritonavir	↔	↔
	400 q12 h	400 q112 h	Saquinavir ⁴	↑ bi 17-il darba	MD
			Ritonavir	↔	↔

Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' saquinavir. Saquinavir għandu jingħata biss flimkien ma' ritonavir. 100 mg ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' 1000 mg saquinavir darbtejn kuljum jipprovdur esponiment sistemiku fuq 24 siegħa li huwa simili jew ikbar minn dak li jirriżulta b'1200 mg saquinavir tliet darbiet kuljum, mingħajr ritonavir.

Fi studju kliniku li sar fuq voluntiera f' saħħithom fejn kienet qiegħda tiġi investigata l-interazzjoni ta' 600 mg rifampicin darba kuljum u 1000 mg saquinavir flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, wara li kienu għaddew minn ġurnata sa 5 ġranet ta' għoti tal-mediċini flimkien, giet innotata tossiċità epatoċellulari severa b'żidied fit-transaminase sa >20-darba mill-ogħla limitu normali. Saquinavir/ritonavir m'għandux jingħata flimkien ma' rifampicin minhabba r-riskju ta' tossiċità severa fil-fwied.

Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' saquinavir.

Tipranavir	500 q12 h	200 q12 h	Tipranavir	↑ bi 11-il darba	↑ b'29 darba
			Ritonavir	↓ 40%	ND

Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' tipranavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, tipranavir għandu jingħata ma' doża żgħira ta' ritonavir. M'għandhomx jintużaw ma' tipranavir doži ta' ritonavir ta' inqas minn 200 mg darbtejn kuljum għax dawn jistgħu jbiddu l-effikaċja tat-tahlita. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tipranavir.

MD: Mhux determinat

- ¹ Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqaleb ma' 400 mg atazanavir darba kuljum waħdu.
- ² Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqaleb ma' 1200 mg amprenavir darbtejn kuljum waħdu.
- ³ Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqaleb ma' 800 mg indanavir tliet darbiet kuljum waħdu.
- ⁴ Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqaleb ma' 600 mg sequinavir tliet darbiet kuljum waħdu.

Tabella 4. Interazzjonijiet tal-Prodotti Mediċinali – Ritonavir ma' Aġenti Antiretrovirali minbarra Impedituri Protejaż

Prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott mediċinali studjat	AUC	C _{min}
Didanosine	200 q12 h	600 q12 h 2 h wara	Didanosine	↓ 13%	↔

Peress li huwa rrakkomandat li ritonavir jittiehed mal-ikel u didanosine għandu jittiehed fuq stonku vojta, id-doži jridu jkunu separati b'2.5 siegħat. Tibdil fid-doži m'għandux ikun neċessarju.

Prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott mediċinali studjat	AUC	C _{min}
Delavirdine	400 q8 h	600 q12 h	Delavirdine ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Meta bbażata fuq tqabbil ma' informazzjoni storika, il-farmakokinetika ta' delavirdine ma dehrux li huma affetwati minn ritonavir. Meta jiġi użat flimkien ma' delavirdine, għandu jiġi kkonsidrat tnaqqis fid-doża ta' ritonavir.					
Efavirenz	600 q24 h	500 q12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Frekwenza oġhla ta' reazzjonijiet avversi (e.ż., sturdament, nawseja, parasteżija) u abnormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju (enzimi tal-fwied għoljin) ġew innotati meta efavirenz jingħata ma' ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovali.					
Maraviroc	100 q12 h	100 q12 h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' maraviroc. Maraviroc jista' jingħata flimkien ma' ritonavir biex iżid l-espożizzjoni ta' maraviroc. Għal aktar informazzjoni, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Celsentri.					
Nevirapine	200 q12 h	600 q12 h	Nevirapine Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
It-teħid flimkien ta' ritonavir u nevirapine ma twassal għal ebda bidliet li huma klinikament relevanti, la fil-farmakokinetika ta' nevirapine u lanqas f' ta' maraviroc.					
Raltegravir	400 doża waħda	100q12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Amministrazzjoni ta' ritonavir flimkien ma' raltegravir tirriżulta fi tnaqqis minimu fil-livelli ta' raltegravir					
Zidovudine	200 q8 h	300 q6 h	Zidovudine	↓ 25%	MD
Ritonavir jista' jikkaġuna l-glukuronidazzjoni ta' zidovudine, li jirriżulta f' livelli ta' zidovudine li jkunu ftit aktar baxxi. M'għandux ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża.					
MD: Mhux determinat					
¹ Ibbażat fuq paragun ta' gruppi paralleli.					

Tabella 5. L-Effetti ta' ritonavir fuq Prodotti Mediċinali li ma humiex antiretrovirali, u li jittiehdu miegħu

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Antagonist Alpha₁-Adrenoreceptor				
Alfuzosin	It-teħid ta' ritonavir flimkien ma' alfuzosin x'aktarx li jirriżulta f' zieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Derivattivi tal-Amfetamina				
Amfetamina	Ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni tal-amfetamina u d-derivattivi tagħha. Meta dawn il-prodotti mediċinali jittiehdu flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, hija rakkomandata osservazzjoni b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Mediċini Analġesiċi				
Buprenorphine	16 q24 h	100 q12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphine			↑ 33%	↑ 108%
Metabolati Glucuronide			↔	↔
	Iż-żidiet fil-livelli fil-plażma ta' buprenorphine u l-metabolat attiv tiegħu ma kkaġunawx tibdil farmakodinamiku li hu klinikament sinifikanti f'popolazzjoni ta' pazjenti li huma tolleranti għall-opioid. Għaldaqstant, jista' jkun li ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jew ritonavir meta dawn it-tnejn ikunu dożati flimkien. Meta ritonavir ikun użat flimkien ma' impeditur protejaż ieħor u ma' buprenorphine, l-SPF tal-impeditur protejaż li jingħata miegħu għandu jkun rivedut għal informazzjoni speċifika dwar id-dożaġġ.			
Pethidine, piroxicam, propoxyphene	It-teħid ta' ritonavir flimkien ma' norpethidine, piroxicam, propoxyphene x'aktarx li jwassal għal żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' meperidine, piroxicam, u propoxyphene, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir f' doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' fentanyl. Meta fentanyl jittieħed flimkien ma' ritonavir, hija rikommandata osservazzjoni b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (inkluż depressjoni respiratorja).			
Methadone ¹	5, doża waħda	500 q12 h,	↓ 36%	↓ 38%
	Minħabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni, jista' jkun hemm bżonn ta' żieda fid-doża ta' methadone meta dan jittieħed flimkien ma' ritonavir f' doża bħala aġenti antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Tibdil fid-doża għandu jiġi kkonsidrat, skond ir-rispons kliniku tal-pazjent għat-terapija ta' methadone.			
Morfina	Minħabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni li ssir meta l-morfina tittieħed ma' ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, il-livelli tal-morfina jistgħu jonqsu.			

Mediċina għal kontra l-aġina

Ranolazine	Minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżiedu. L-għoti flimkien ta' Kaletra u ranolazine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
------------	---

Mediċini li jahdmu fuq ir-rittmu tat-tħabbit tal-qalb

Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	It-teħid ta' ritonavir flimkien ma' amiodarone, bepridil, encainide, flecainide, propafenone u quinidine x'aktarx li jwassal għal żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone u quinidine, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
--	---

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Digoxin	0.5 doża waħda IV	300 q12 h, 3 jiem	↑ 86%	MD
	0.4 doża waħda orali	200 q12 h, 13 jiem	↑ 22%	↔
<p>Din l-interazzjoni tista' tkun ikkaġunata mill-modifikazzjoni ta' effluss ta' digoxin medjat b'<i>P-glycoprotein</i> minn ritonavir f' doża bhala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, iż-zieda fil-livelli ta' digoxin osservata f' pazjenti li jieħdu ritonavir tista' tonqos (ara sezzjoni 4.4).</p>				

Mediċini kontra l-Ażżma

Theophylline ¹	3 mg/kg q8 h	500 q12 h	↓ 43%	↓ 32%
<p>Minħabba l-induzzjoni ta' CYP1A2, jista' jkun hemm bżonn ta' doża akbar ta' theophylline meta dan jittieħed flimkien ma' ritonavir.</p>				

Aġenti kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase

Afatinib	20 mg, doża waħda	200 q12 h/1 h qabel	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, doża waħda	200 q12 h/ co-amministrat	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, doża waħda	200 q12 h/6 h wara	↑ 11%	↑ 5%
<p>Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni tal-Proteina Reżistenti għall-Kanċer tas-Sider (BCRP) u l-inibizzjoni akuta tal-P-gp minn ritonavir. L-estent ta' zieda fl-AUC u C_{max} jiddependi mill-ħin ta' amministrazzjoni ta' ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-amministrazzjoni ta' afatinib ma' ritonavir (irreferi għall-SmPC ta' afatinib). Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib.</p>				
Abemaciclib	<p>Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.</p> <p>Il-ko-amministrazzjoni ta' abemaciclib ma' ritonavir għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma' tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.</p>			
Apalutamide	<p>Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal ritonavir u telf potenzjali ta' rispons viroloġiku. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li potenzjalment jirriżultaw f'avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni.</p> <p>L-użu ta' ritonavir flimkien ma' apalutamide mhuwiex rakkomandat.</p>			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C_{max}
Ceritinib	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-amministrazzjoni ta' ceritinib ma' ritonavir. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina fis-serum jistgħu jiżdiedu meta dawn l-aġenti jittieħdu flimkien ma' ritonavir, b'konsegwenza li jkun hemm potenzjal ta' żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi.			
Encorafenib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li jistgħu jżidu ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-għoti flimkien ta' encorafenib u ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jeħtieġ li jintuża ritonavir, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà.			
Fostamatinib	L-għoti ta' fostamatinib flimkien ma' ritonavir jista' jżid l-esponiment għall-metabolit R406 ta' fostamatinib, li jirriżulta f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal tossiċità fil-fwied, newtopenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk iseħħu avvenimenti bħal dawn.			
Ibrutinib	Il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jirriżulta f'riskju akbar ta' tossiċità inkluż riskju ta' sindromu ta' lisi tat-tumur. L-għoti flimkien ta' ibrutinib u ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa meqjus li huwa akbar mir-riskju u ritonavir għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonitorja mill-qrib il-pazjent għal tossiċità.			
Neratinib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-użu fl-istess ħin ta' neratinib ma' ritonavir huwa kontraindikata minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).			
Venetoclax	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A b'ritonavir, li jirriżulta f'riskju akbar ta' sindromu ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-faži ta' żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-faži ta' żieda fid-doża u li qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta użata b'inibituri b'saħħithom ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għall-istruzzjonijiet tad-doża).			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C_{max}
Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm				
Rivaroxaban	10, doża waħda	600 q12 h	↑ 153%	↑ 55%
	Inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp jwassal għal żieda fil-livelli tal-plasma u l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux rrakkomandat.			
Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir. L-għoti flimkien ta' vorapaxar ma' ritonavir għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' vorapaxar).			
Warfarin	5, doża waħda	400 q12 h		
S-Warfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
	Fil-waqt li l-effett farmakokinetiku innotat fuq S-warfarin meta dan ittiehed ma' ritonavir huwa żgħir, l-induzzjoni ta' CYP1A2 u CYP2C9 wassal għal tnaqqis fil-livelli ta' R-warfarin. Livelli mnaqqsa ta' R-warfarin jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koagulazzjoni, għalhekk huwa rrakkomandat li meta warfarin jittiehed flimkien ma' ritonavir mogħti f' doża bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, jiġu monitorjati il-parametri ta' kontra l-koagulazzjoni.			
Mediċini għal kontra l-Konvulzjoni				
Carbamazepine	Ritonavir f' doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' carbamazepine. Meta carbamazepine jittiehed flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li jssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.			
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Ritonavir f' doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jikkaġuna l-ossidazzjoni permezz ta' CYP2C9 u glukuronidazzjoni, u għalhekk huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini għal kontra l-konvulzjonijiet. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-livelli tas-serum jew tal-effetti terapewtiċi. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli tas-serum ta' ritonavir.			
Mediċini għal kontra d-Dipressjoni				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	X'aktarx li ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine jew sertraline. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Desipramine	100 doża waħda orali	500 q12 h	↑ 145%	↑ 22%
	L-AUC u C _{max} tal-metabolat 2-hydroxy ġew imnaqqsa b' 15 u 67%, rispettivament. Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' desipramine meta dan jittieħed ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali.			
Trazodone	50, doża waħda	200 q12 h	↑ bi 2.4 drabi	↑ 34%
	Meta trazodone ittieħed ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ġiet osservata żieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' trazodone. Jekk trazodone jingħata flimkien ma' ritonavir, it-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni, b' trazodone jinbeda bl-inqas doża, u għandha ssir ukoll osservazzjoni tar-rispons kliniku u tat-tolleranza.			

Mediċini għal kontra l-gotta

Colchicine	Meta amministrat flimkien ma' ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine huma mistennija li jiżiedu. Ġew irrappurtati interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra, li jistgħu jipperikolaw il-hajja u oħrajn fatali, f'pazjenti kkurati b' colchicine u ritonavir (inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp) f'pazjenti b' indeboliment renali u / jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Irreferi wkoll għall-informazzjoni ta' preskrizzjoni ta' colchicine.
------------	---

Mediċini għal kontra l-istamina

Astemizole, terfenadine	It-teħid ta' ritonavir flimkien ma' astemizole u terfenadine x'aktarx iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' astemizole u terfenadine, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Fexofenadine	Meta dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ritonavir jista' jbidel l-effluss medjat b' <i>P-glycoprotein</i> ta' fexofenadine, u maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, il-livelli miżjuda ta' fexofenadine jistgħu jonqsu.
Loratadine	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' loratadine. Meta loratadine jingħata flimkien ma' ritonavir, hija rrakkomandata li ssir b'attenzjoni osservazzjoni tal-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi.

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Mediċini għal kontra il-mikrobi				
Fusidic Acid	L-użu ta' fusidic acid flimkien ma' ritonavir x'aktarx iwassal għal zieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma kemm ta' fusidic acid kif ukoll ta' ritonavir, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Rifabutin ¹ Metabolat 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin	150 kuljum	500 q12 h,	↑ b' 4 darbiet ↑ bi 38 darba	↑ bi 2.5 drabi ↑ b' 16-il darba
	Minhabba ż-zieda kbira fl-AUC ta' rifabutin, l-użu flimkien ta' rifabutin ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). Jista' jiġi indikat li d-doża ta' rifabutin tiġi mnaqqsa għal 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa f'każ ta' ċerti PIs meta jiġu użati flimkien ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-impeditur protejaż li jkun qieghed jittieħed għandha tiġi konsultata. Għandha tingħata konsiderazzjoni lil gwida uffiċjali għat-trattament adegwat tat-tuberkulosi f' pazjenti infettati bl-HIV.			
Rifampicin	Għalkemm rifampicin jista' jġieghel il-metaboliżmu ta' ritonavir, informazzjoni limitata tindika, li meta doži għolja ta' ritonavir (600 mg darbejn kuljum) jingħataw flimkien ma' rifampicin, l-effett addizzjonali li jġieghel rifampicin (meta mqabbel ma' dak ta' ritonavir innifsu) huwa żgħir u jista' jkun li ma jhallix effett li huwa klinikament sinifikanti fuq il-livelli ta' ritonavir f'każ ta' terapija fejn jingħataw doži għoljin ta' ritonavir. L-effett ta' ritonavir fuq rifampicin m'huwiex magħruf.			
Voriconazole	200 q12 h 200 q12 h	400 q12 h 100 q12 h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	L-użu ta' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali flimkien ma' voriconazole huwa kontro-indikat minhabba tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.3). L-użu ta' voriconazole flimkien ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jiġi evitat, ħlief jekk l-istima tal-benefiċju/riskju tal-pazjent tiġi ġustifika l-użu ta' voriconazole.			
Atovaquone	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jikkaġuna glukuronidazzjoni, u għalhekk hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' atovaquone. Meta atovaquone jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi.			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C_{max}
Bedaquiline	Studju ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhuwiex disponibli. Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda ta' bedaquiline u doża multipli ta' lopinavir/ritonavir, l-AUC ta' bedaquiline żdiedet bi 22%. Din iż-żieda hija probabli minħabba ritonavir u effett aktar evidenti jista' jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata. Minħabba r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline, ko-amministrazzjoni għandha tiġi evitata. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' ritonavir għandha ssir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' bedaquiline).			
Clarithromycin Metabolat 14-OH clarithromycin	500 q12 h,	200 q8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Minħabba t-tieqa terapewtika kbira li għandu clarithromycin m'hemm bżonn l-ebda tnaqqis fid-doża f'pazjenti li għandhom funzjoni renali normali. Doži ta' Clarithromycin akbar minn 1 g kull ġurnata m'għandhomx jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Għal pazjenti li jbatu minn indeboliment renali għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin: għal pazjenti li għandhom tneħhija tal-kreatina ta' minn 30 sa 60 mL/min id-doża għandha tiġi mnaqqa b'50%, għal pazjenti li għandhom tneħhija tal-kreatina ta' inqas minn 30 mL/min id-doża għandha tiġi mnaqqa b' 75%.			
Delamanid	Studju ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhuwiex disponibli. Fi studju ta' interazzjoni tal-medicina fuq voluntier b'saħħtu, b'100mg delamanid 100mg darbtejn kuljum u lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata, l-espożizzjoni tal-metabolit ta' delamanid DM-6705 kien 30% miżjud. Minħabba r-riskju ta' titwil tal-QTc assoċjati ma' DM 6705, jekk l-ko-amministrazzjoni ta' delamanid ma' ritonavir hija kkunsidrata neċessarja, huwa rrakkomandat monitoraġġ frekwenti ħafna ta' ECG matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' delamanid).			
Erythromycin, itraconazole	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' erythromycin u itraconazole. Meta erythromycin jew itraconazole jiġu użati flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Ketoconazole	200 kuljum	500 q12 h	↑ bi 3.4 drabi	↑ 55%
	Ritonavir jimpedixxi l-metaboliżmu medjat b' CYP3A ta' ketoconazole. Minħabba żieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali u epatiċi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta dan jingħata flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew iżid l-effett farmakokinetiku.			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim ²	800/160, doża waħda	500 q12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
M'għandux għalfejn ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża ta' sulfamethoxazole/trimethoprim meta dan jingħata fl-istess żmien li tkun qiegħda tingħata t-terapija b'ritonavir				

Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici

Clozapine, pimozide	L-ghoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx iwassal għal żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' clozapine jew pimozide, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Haloperidol, risperidone, thioridazine	Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi s-CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni ta' haloperidol, risperidone u thioridazine. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u effetti avversi.			
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżiedu. L-ghoti flimkien ma' lurasidone huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Quetiapine	Il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżiedu minhabba li ritonavir jinibixxi CYP3A. Amministrazzjoni ta' ritonavir flimkien ma' quetiapine huwa kontra-indikat għax jista' jżid it-tossicità relatat ma' quetiapine (ara sezzjoni 4.3).			

β2-agonist (ihalli effett fit-tul)

Salmeterol	Ritonavir jimpedixxi s-CYP3A4 u għalhekk hi mistennija żieda qawwija fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' salmeterol. Għaldaqstant, l-ghoti ta' salmeterol flimkien ma' mediċini oħra m'huwiex irrakkomandat.
------------	---

Mediċini li jinblukaw ir-riċetturi tal-kanali tal-kalċju

Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma tal-mediċini li jinblukaw ir-riċetturi tal-kanali tal-kalċju. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi. (ara sezzjoni 4.3).
-----------------------------------	---

Mediċini li jinblukaw endothelin

Bosentan	Amministrazzjoni ta' bosentan flimkien ma' ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet massimi (C _{max}) ta' bosentan fl-istat fiss u l-erja ta' taħt il-kurva (AUC).
----------	--

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C_{max}
Riociguat	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u l-inibizzjoni ta' P-gp minn ritonavir. L-għoti flimkien ta' riociguat ma' ritonavir m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u irreferi għal SMPC ta' riociguat).			
Derivattivi tal-Ergotina				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	L-għotja ta' ritonavir flimkien ma' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine aktarx li twassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tad-derivattivi tal-ergotina, u għalhekk hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).			
Mediċini li jahdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali				
Cisapride	L-għotja ta' ritonavir flimkien ma' Cisapride aktarx li twassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride, u għalhekk hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).			
Antivirali li Jaġixxu b'Mod Dirett fuq HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn ritonavir.			
	L-użu fl-istess ħin ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' ritonavir mhux irrakkomandat minħabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' żieda fl-esponiment għal glecaprevir.			
Impeditur tal-protejaż ta' HCV				
Simeprevir	200 qd	100 q12 h	↑ bi 7.2 drabi	↑ bi 4.7 drabi
	Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, Ritonavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir. Mhux rakkomandat li jingħata ritonavir flimkien ma' simeprevir.			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C_{max}
Impedituri HMG Co-A Reductase				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	<p>L-impedituri HMG-CoA reductase li huma dipendenti ħafna fuq il-metaboliżmu b' CYP3A, bħal lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom żieda sostanzjali fil-koncentrazzjoni fil-plażma meta dawn jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Peressi li żieda fil-koncentrazzjoni ta' lovastatin u simvastatin tista' tippredisponi lill-pazjenti għall-mijopatija, li jinkludi rabdomijoli, l-għotja ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ritonavir hija kontro-indikata (ara sezzjoni 4.3). Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq is-CYP3A għall-metaboliżmu. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kien irrapurtat li kien hemm żieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta jigi amministrat flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar, iżda jista jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur.</p> <p>Meta użat ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali, għandhom jingħataw l-inqas dożi possibbli ta' atorvastatin jew rosuvastatin. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A, u m'humix mistennija interazzjonijiet ma' ritonavir. Pravastatin jew fluvastatin huwa rrakkomandat f'każ li jkun indikat trattament b'impeditur HMG-CoA reductase.</p>			
Kontraċettivi li fihom l-ormoni				
Ethinyl estradiol	50 µg doża waħda	500 q12 h	↓ 40%	↓ 32%
<p>Minħabba tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' ethinyl estradiol, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta' barriera jew metodi oħra ta' kontraċezzjoni li ma fihomx ormoni meta dawn ikunu qegħdin jiġu użati flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. X'aktarx li ritonavir ibiddel il-profil ta' telf ta' demm mill-ġuf u jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi li jkun fihom estradiol (ara sezzjoni 4.4).</p>				
Mediċini Immuno-Suppressanti				
Cyclosporine, tacrolimus, everolimus	<p>Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' cyclosporine, tacrolimus jew everolimus. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.</p>			
Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi				
Lomitapide	<p>Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'impedituri b'saħħithom ikabbru l-esponiment għal madwar 27 darba. Minħabba li ritonavir jimpedixxi CYP3A, il-koncentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżiedu. L-użu konkometanti ta' ritonavir ma' lomitapide huwa kontraindikata (ara l-informazzjoni dwar kif jiġi preskritt lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).</p>			

Prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Impedituri Phosphodiesterase (PDE5)				
Avanafil	50, doża waħda	600 q12 h	↑ b'13-il darba	↑ b'2.4 darbiet
	L-użu flimkien ta' avanafil ma' ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Sildenafil	100, doża waħda	500 q12 h	↑ bi 11-il darba	↑ b'4 darbiet
	L-użu ta' sildenafil għall-kura tad-disfunzjoni erettili flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b'attenzjoni, u fl-ebda każ m'għandhom id-doži ta' sildenafil jeċċedu 25 mg fi 48 siegħa (ara ukoll sezzjoni 4.4). L-użu flimkien ta' sildenafil ma' ritonavir huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).			
Tadalafil	20, doża waħda	200 q12 h	↑ 124%	↔
	L-użu flimkien ta' tadalafil ma' ritonavir għat-trattament tal-problema tal-erezzjoni tal-pene dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b'attenzjoni u b'doži mnaqqsas ta' mhux iktar minn 10 mg ta' tadalafil kull 72 siegħa, u għandu jkun hemm aktar osservazzjoni għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).			
	Meta tadalafil jintuża flimkien ma' ritonavir f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tadalafil.			
Vardenafil	55, doża waħda	600 q12 h	↑ 49 darba	↑ 13-il darba
	L-użu ta' vardenafil ma' ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Mediċina Sedattiva/ Ipnotika				
Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-halq u parenterali	<p>L-ġhoti ta' ritonavir ma' clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam u triazolam x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).</p> <p>Midazolam huwa fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat b'CYP3A4. L-ġhoti tiegħu flimkien ma' ritonavir jista' jikkaġuna żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine.</p> <p>Ma sar l-ebda studju dwar l-effett ta' prodott mediċinali fuq ieħor fir-rigward tat-teħid flimkien ta' ritonavir ma' benzodiazepines. Skond informazzjoni dwar impedituri CYP3A4 oħra, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' midazolam hija mistennija li tkun oġhla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-halq. Għalhekk, ritonavir m'għandux jingħata ma' midazolam mittiehed mill-halq (ara sezzjoni 4.3), u wiehed għandu joqgħod attent meta jkun hemm it-teħid flimkien ta' ritonavir u midazolam parenterali. Informazzjoni li ħarġet mill-użu ta' midazolam perenterali flimkien ma' impedituri protejażi oħra tissuġġerixxi żieda fil-livelli fil-plażma ta' midazolam li tista' tkun possibilmint 3 – 4 darbiet aktar. Jekk ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jseħh f'post għal kura intensiva (ICU) jew post simili fejn ikunu jsiru osservazzjoni klinikali mill-qrib u tregħija medika adegwata f'każ li jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġi kkunsirat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment jekk tkun ingħatat aktar minn doża waħda ta' midazolam.</p>			
Triazolam	0.125, doża waħda	200, 4 doži	↑ >20 darba	↑ 87%
	L-ġhoti ta' ritonavir ma' triazolam x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' triazolam, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Pethidine	50 doża waħda orali	500 q12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolat Norpethidine			↑ 47%	↑ 87%
	L-użu ta' pethidine u ritonavir huwa kontro-indikat minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjoni tal-metabolit norpethidine, li għandu attività analġesika, kif ukoll attività stimulant fuq is-sistema nervuża (CNS). Konċentrazzjoni għolja ta' norpethidine jistgħu jżidu r-riskju tal-effetti tas-CNS (e.ż. attacchi tal-epilessija), ara sezzjoni 4.3.			
Alprazolam	1, doża waħda	200 q12 h, 2 (jumejn)	↑ bi 2.5 drabi	↔
		500 q12 h, 10 ijiem	↓ 12%	↓ 16%
	Il-metabolizmu ta' alprazolam ġie imwaqqaf meta ritonavir ġie introdott. Wara l-użu ta' ritonavir għal 10 ijiem, ma ġie osservat l-ebda effett ta' impediment ta' ritonavir. Hemm bżonn li wiehed juża kawtela fl-ewwel diversi ġranet meta alprazolam jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, qabel ma jibda l-induzzjoni biex jiġi metabolizzat alprazolam.			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Buspirone	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' buspirone. Meta buspirone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Mediċini li jraqqdu				
Zolpidem	5	200, 4 doži	↑ 28%	↑ 22%
Jekk issir osservazzjoni b'attenzjoni għall-effetti sedattivi eċċessivi, zolpidem u ritonavir jistgħu jingħataw flimkien.				
Waqfien mit-tipjip				
Bupropion	150	100 q12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12 h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion huwa primarjament metabolizzat b' CYP2B6. Huwa mistenni li l-livelli ta' bupropion jonqsu meta bupropion jingħata flimkien ma doži repetuti ta' ritonavir. Dawn l-effetti huma meqjusa li jirrapreżentaw induzzjoni tal-metaboliżmu ta' bupropion. Mandankollu, peress li ritonavir wera li jinibixxi CYP2B6 <i>in vitro</i> , id-doża rakkomandata ta' bupropion ma għandek iex tiġi skorruta. Meta tqabbel ma l-amministrazzjoni ta' ritonavir għal-żmien twil, ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinjifikanti ma bupropion wara li ġew amministrati doži baxxi ta' ritonavir f'perjodu qasir (200 mg darbtejn kuljum għal jumejn). Dan juri li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' bupropion jista' jidher diversi granet wara li jibda jingħata ritonavir miegħu.				
Sterojdi				
Miġbud mill-immifsejn, injettabbli jew applikat fl-immieher fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Effetti tal- <i>corticosteroids</i> sistematiċi inkluż is-sindromu <i>Cushing</i> u soppressjoni adrenali (fl-istudju t'hawn fuq ġie nnotat li l-livelli tal-cortisol fil-plażma naqsu 86%) ġew rapportati f'pazjenti li jieħdu ritonavir u li jiġbdu f'immifsejhom jew idaħħlu fl-immieher fluticasone propionate; jistgħu jirriżultaw effetti simili b' <i>corticosteroids</i> oħra metabolati b' CYP3A e.ż., budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku u dawn il- <i>glucocorticoids</i> , m'huwiex irrakkomandat, ħlief jekk il-benefiċju potenzjali li jista' jkollu t-trattament ikun jiżboq ir-riskju tal-effetti tal- <i>corticosteroids</i> sistematiċi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal- <i>glucocorticoid</i> u ssir osservazzjoni mill-qrib tal-effetti lokali u sistematiċi, jew jingħata <i>glucocorticoid</i> ieħor minflok, li m'huwiex sustanza li fuqa taħdem is-CYP3A4 (e.ż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l- <i>glucocorticoids</i> , għandu jkun hemm tnaqqis progressiv tad-doża fuq tul ta' żmien.			
Dexamethasone	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' dexamethasone. Meta dexamethasone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Prednisolone	20	200 q12 h	↑ 28%	↑ 9%

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
	Meta prednisolone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi. L-AUC tal-metabolit prednisolone żdied b'37 u 28% wara 4 u 14-il ġurnata b'ritonavir, rispettivament.			
Terapija ta' sostituzzjoni ta' ormon tat-tirojde				
Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara ttqegħid fis-suq li indikaw interazzjoni potenzjali bejn prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. L-ormon li jistimula 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.			
	MD: Mhux determinat			
	¹ Ibbażat fuq paragun ta' gruppi paralleli.			
	² Sulfamethoxazole ingħata ma' trimethoprim.			

Effetti kardijaċi u newroloġiċi ġew irrappurtati meta ritonavir ingħata flimkien ma' disopyramide, mexiletine jew nefazodone. Il-possibilità ta' interazzjoni bejn il-prodotti mediċinali ma' tistax tiġi eskluża.

Mal-interazzjonijiet imniżżla hawn fuq, peress li ritonavir jeħel ħafna mal-proteini tad-demmm, għandu jiġi kkunsidrat il-fatt li jista' jkun hemm żieda fl-effetti terapewtiċi u tossiċi riżultanti mit-tqanqil minn mal-proteini tad-demmm ta' prodotti mediċinali li jkunu ingħataw flimkien ma' ritonavir.

Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku

Informazzjoni importanti dwar interazzjonijiet ta' prodotti mediċinali meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-impeditur protejaż li jkun ingħata ma' ritonavir.

Impedituri tal-pompa tal-proton u antagonisti ta' riċetturi tal-H₂

L-impedituri tal-pompa tal-proton u antagonisti ta' riċetturi tal-H₂ (e.ż. omeprazole jew ranitidine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet għall-impedituri protejaż meta jingħataw flimkien. Għal informazzjoni speċifika dwar l-impatt tal-għoti flimkien ta' aġenti li jnaqqsu l-aċidu, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-impeditur protejaż li jkun qed jingħata fl-istess ħin. Skond studji li saru fuq l-interazzjoni mal-impedituri protejaż li huma msahħa b'ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), l-għoti flimkien ta' omeprazole jew ranitidine, minkejja li jkun hemm bidla żgħira fl-esponiment (madwar 6 – 18%), ma jbiddux l-effikaċja ta' ritonavir bhala li jżid l-effett farmakokinetiku b'mod sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir (6100 ta' twelid ħaj) ta' nisa tqal ġew esposti għal ritonavir waqt it-tqala; minn dawn, 2800 ta' twelid ħaj kienu esposti waqt l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Fil-biċċa l-kbira, din l-informazzjoni tirreferi għal esponimenti fejn ritonavir kien użat fit-terapija kombinata, u mhux f'dożi terapewtiċi ta' ritonavir, imma f'dożi iżgħar biex iżid l-effett farmakokinetiku għal PIs oħra. Din l-informazzjoni ma turi l-ebda żieda fir-rata tad-difetti tat-twelid meta mqabbla ma' rati osservati f'sistemi ta' sorveljanza ta' difetti tat-twelid bażati fuq il-poplazzjoni. Informazzjoni fuq l-animali

uriet tossicità riproduttiva (ara 5.3). Ritonavir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Ritonavir għandu effetti ħżiena fuq kontraċettivi orali (OCs). Għalhekk, waqt il-kura, għandu jintuża mezz ta' kontraċezzjoni ieħor, li hu effettiv u li ma jagħmilx ħsara.

Treddiġh

Dejta llimitata ppubblikata tirrapporta li ritonavir huwa preżenti fil-ħalib tal-bniedem.

M'hemmx informazzjoni dwar l-effetti ta' ritonavir fuq it-trabi li qed iredđġu jew dwar l-effetti tal-mediċina fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal għal (1) trażmissjoni ta' HIV (fi trabi b'HIV negattiv), (2) jiżviluppaw reżistenza virali (fi trabi b'HIV pożittiv) u (3) reazzjonijiet avversi serji fi trabi mreddġha, huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx iredđġu lit-trabi tagħhom taħt kwalunkwe ċirkostanza jekk qed jirċievu ritonavir.

Fertilità

Ebda informazzjoni tal-bniedem fuq l-effett ta' ritonavir fuq il-fertilità ma hija disponibbli. Studji fl-animali ma jindikawx effetti ta' ħsara ta' ritonavir fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. L-isturdament huwa effett mhux mixtieq magħruf li, għandu jiġi kkunsidrat meta wieħed ikun qiegħed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' ritonavir f' doži biex iżid l-effett farmakokinetiku jiddependu fuq il-PI speċifiku li jkun ġie mogħti miegħu. Għal informazzjoni fuq l-effetti avversi irreferi għall-SPC tal-PI speċifiku li jkun ingħata ma' ritonavir.

Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti waqt studji kliniċi u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fuq is-suq

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina rrapurtati b'mod frekwenti fost pazjenti li qed jirċievu ritonavir biss jew ritonavir flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra kienu disturbi gastrointestinali (li jinkludu dijarea, nawseja, rimettar, uġiġħ addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel)), disturbi newroloġiċi (li jinkludu parasteżija u parasteżija madwar il-ħalq) u għeja/astenja.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ġew irrapportati l-effetti avversi segwenti b'relazżjoni possibbli jew probabbli ma' ritonavir, u li huma ta' intensità minn moderata sa severa. F'kull klassifikazzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni li tibda mill-iktar effetti serji u tispicċa fl-inqas effetti serji: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu kkalkolati mill-informazzjoni eżistenti).

L-effetti innotati bħala li għandhom frekwenza mhux magħrufa ġew identifikati permezz ta' sorveljanza li saret wara li l-prodott tqiegħed fuq is-suq.

Tabella 6. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti, fi studji kliniċi u wara li l-prodott tqiegħed fuq is-suq

Klassi tas-Sistema tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmf, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fin-neutrophils, zieda fl-eosinophils, trombocitopenja
	Mhux komuni	Zieda fin-neutrophils
Disturbi fis-sistema immunitarja tal-gisem	Komuni	Sensittività eċċessiva, li tinkludi urtikarja u edima fil-wiċċ
	Rari	Anafilassi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, gotta, edima u edima periferali, deidrazzjoni (normalment assoċjata ma' sintomi gastrointestinali)
	Mhux komuni	Dijabete <i>mellitus</i>
	Rari	Iperglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Disġewżja, parasteżija periferali u madwar il-ħalq, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferali
	Komuni	Nuqqas ta' rقاد, ansjetà, konfużjoni, nuqqas t'attenzjoni, sinkope, attakk tal-epilessija
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa li tinkludi pressjoni li titbaxxa meta tqum, keşħa periferali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Faringite, uġiġħ fil-ħalq u l-faringi, soġħla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Uġiġħ addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel), nawseja, dijarea (li tinkludi dijarea severa bi zbilanċ tal-elektroliti), rimettar, dispepsja
	Komuni	Anoressija, gass fl-istonku, ulċera fil-ħalq, emorraġija gastrointestinali, mard tar-rifluss gastroesofagali, pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite (li tinkludi zieda fl-AST, ALT, GGT), zieda fil-bilirubin fid-demm (li tinkludi suffejra)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Prurite, raxx (li jinkludi dawk tat-tip erythematous u maculopapular)
	Komuni	Akne
	Rari	Sindromu <i>Stevens Johnson</i> , Nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni hafna	Artralġja u uġiġħ fid-dahar
	Komuni	Mijusite, rabdomijolizi, uġiġħ fil-muskoli/zieda fis-CPK

Klassi tas-Sistema tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Żieda fl-awrina, indeboliment renali (e.ż. oligurja, żieda fil-kreatinina)
	Mhux komuni	Indeboliment renali akut
	Mhux magħruf	Nefrolitjaži
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Menstrwazzjoni esagerata
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Gheja li tinkludi astenja, fwawar, thoss is-sħana
	Komuni	Deni, tnaqqis fil-piż
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fl- <i>amylase</i> , tnaqqis fit-thyroxin hieles u totali
	Mhux komuni	Żieda fil-glukows, żieda fil-manjesju, żieda fl-alkaline phosphatase

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fit-*transaminase* tal-fwied li huma aktar minn hames darbiet akbar mill-ogħla limitu jew min-normal, l-epatite klinika, u s-suffejra rriżultaw f'pazjenti li jirċievu ritonavir jew waħdu jew flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Parametri tal-metaboliċi

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV li, meta tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), ikollhom defiċjenza immunitarja severa, tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jikkagunawx sintomi jew li huma opportunisti residwali. Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u l-epatite autoimmune) ġew irrapurtati wkoll, madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li deheru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Il-pankreatite ġiet innutata f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu t-terapija b'Ritonavir, inkluż dawk li żviluppaw l-ipertrigliceridemija. F'xi każi ġew osservati mwiet. Pazjenti li jbatu mill-marda tal-HIV fi stadju avanzat jistgħu jkunu qegħdin jissugraw trigliceridi elevati u pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapportati każi ta' nekrosi tal-għadam, partikolarment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju magħrufa, li jbatu mill-marda tal-HIV fi stat avanzat jew li kienu soġġetti għall-esponimenti tat-terapija antiretrovirali kombinata (CART) għal żmien twil. Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-profil tas-sigurtà ta' ritonavir fit-tfal ta' sentejn u anzjani huwa simili għal dak li deher fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta b'ritonavir fil-bniedem hija limitata. Fi studji kliniċi pazjent wiehed ħa 1500 mg ritonavir kuljum għal jumejn u rrapporta parasteżija, li giet riżolta wara tnaqqis tad-doża. Gie rrapportat każ ta' indeboliment renali bl-eżinofilja.

Is-sinjali ta' tossiċità osservati fil-bhejjem (grieden u firien) kienu jinkludu tnaqqis fl-attività, atassja, qtugħ ta' nifs u tregħid.

Immaniġjar

M'hemm l-ebda antidotu għal doża eċċessiva ta' ritonavir. It-trattament għal doża eċċessiva ta' ritonavir għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ, li jinkludu l-osservazzjoni ta' sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba l-karatteristika ta' solubilità u l-possibilità ta' tneħħija transintestinali, huwa propost li l-kura għal doża eċċessiva tista' tinvolvi ħasil tal-istonku u l-għoti ta' faħam attiv. Peress li ritonavir jiġi fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat mill-fwied u jehel ħafna mal-proteini tad-dem, probabilmment id-dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija sinifikanti tal-prodott medicinali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiretrovirali għall-użu sistematiku, impedituri protejaż Kodiċi ATC: J05A E03.

Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku

Iż-żieda fl-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir huwa bbażat fuq l-attività tiegħu bħala impeditur potenti tal-metabolizmu medjat b'CYP3A. L-ammont ta' żieda huwa relatat mal-passaġġ metaboliku tal-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir u mal-impatt li għandu l-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir fuq il-metabolizmu ta' ritonavir. L-impediment massimali tal-metabolizmu ta' l-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir ġeneralment jintlaħaq b'dozi ta' ritonavir ta' minn 100 mg kuljum sa 200 mg darbtejn kuljum, u dan jiddependi fuq l-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir. Għal aktar informazzjoni fuq l-effett ta' ritonavir fuq il-metabolizmu tal-impeditur protejaż li jingħata miegħu, ara sezzjoni 4.5 u irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-PIs partikolari li jkunu ngħataw ma' ritonavir.

Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali

Ritonavir huwa impeditur attiv peptidomimetiku tal-protejaż aspartil HIV-1 u HIV-2 li jittiehed mill-ħalq. L-impediment tal-protejaż tal-HIV tirrendi inkapaċi l-enzima li tipproċessa l-prekursur poliproteina *gag-pol* li twassal għall-produzzjoni tal-partiċelli tal-HIV b'morfologija immatura, li ma jkunux kapaċi jinizjaw ċirki godda ta' infezzjoni. Ritonavir għandu affinità selettiva għall-protejaż tal-HIV u l-attività li jimpedixxi kontra l-protejaż aspartyl fil-bniedem hija zghira.

Ritonavir kien l-ewwel impeditur protejaż (approvat fl-1996) li għalih kienet pruvata l-effikaċja fi studju kliniċi finalizzati. Madanakollu, minħabba l-kwalitajiet li ritonavir għandu li jimpedixxi, l-akbar użu li ritonavir għandu fil-prattika klinika huwa l-użu tiegħu biex iżid l-effett farmakokinetiku ta' impedituri protejaż oħra (ara sezzjoni 4.2).

Effetti fuq l-Elettrokardjogramm

L-intervall QTcF ġie evalwat fi studju tat-tip *crossover* li sar b'ordni addoċċ li kien ikkontrollat mill-plaċebo u attiv (moxifloxacin 400mg darba kuljum) li sar fuq 45 adult f'saħħtu, fejn f'Ġurnata 3, ġie mkejjejl 10 darbjet fi 12-il siegħa. Id-differenza medja massima (95% upper confidence bound) fil-QTcF mill-plaċebo kienet ta' 5.5 (7.6) fejn ingħatat doża ta' 400 mg ritonavir darbtejn kuljum. L-esponiment ta' ritonavir f'Ġurnata 3 kien ta' bejn wieħed u ieħor 1.5 drabi aktar għoli minn dak osservat meta ngħatat doża fissa ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-ebda sugġett ma ġarrab zieda fil-QTcF li hi ≥ 60 msec mil-linja bażi jew intervall QTcF li jeċċedi l-limitu li hu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 msec.

Titwil mhux kbir tal-intervall PR ġie nnutat ukoll fl-istess studju f'Ġurnata 3, f'sugġetti li kienu qegħdin jirċievu ritonavir. Fl-intervall ta' 12-il siegħa wara li ngħatat id-doża, it-tibdil medju mil-linja bażi fl-intervall PR varja minn 11.0 sa 24.0 msec. L-intervall PR massimu kien ta' 252 msec u ma ġie osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Reżistenza

L-iżolati tal-HIV-1 reżistenti għal ritonavir ġew magħżula *in vitro*, u ġew iżolati minn pazjenti kkurati b'dożi terapewtiċi ta' ritonavir.

Nuqqas fl-attività antiretrovirali ta' ritonavir huwa primarjament assoċjat mal-mutazzjoni tal-pretejażi V82A/F/T/S u I84V. L-akkumulazzjoni ta' mutazzjonijiet oħra fil-gene tal-protejażi (inkluż f'pożizzjonijiet 20, 33, 36, 46, 54, 71, u 90) tista' tikkontribwixxi ukoll għar-resistenza għal ritonavir. B'mod ġenerali, hekk kif jakkumula t-tibdil assoċjat mal-akkumulant tar-reżistenza għal ritonavir, is-suxxettibilità biex jagħżel PIs oħra tista' tonqos minhabba *cross-resistance*. Għal informazzjoni speċifika dwar mutazzjonijiet tal-protejaż assoċjat ma' nuqqas ta' rispons għal dawn l-aġenti, għandu jiġi konsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' impedituri protejaż oħra jew aġġornamenti ufficjali li jsiru kontinwament.

Informazzjoni klinika farmakodinamika

L-effetti ta' ritonavir (wahdu jew flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra) fuq werreġja bijoloġiċi tal-attività tal-mard, bħal għadd ta' ċelluli CD4 u RNA virali, ġew evalwati f'diversi studji li kienu jinvolvu pazjenti infettati bl-HIV-1. L-istudji segwenti huma l-iktar importanti.

Użu mill-adulti

Studju kkontrollat komplet fl-1996 li sar b'ritonavir bħala terapija addizzjonali fuq pazjenti infettati bl-HIV-1 u li kienu preċedentement ikkurati estensivament b'analogi ta' nukleoside u b'għadd ta' ċelluli tal-linja bażi CD4 ≤ 100 ċelluli/ μ l, urew tnaqqis fil-mortalità u fl-avvenimenti li jiddefinixxu l-AIDS. It-tibdil medju mill-linja bażi għal-livelli HIV RNA fuq perijodu ta' 16-il ġimgħa kien ta' $-0.79 \log_{10}$ (medja ta' tnaqqis massimu: $1.29 \log_{10}$) fil-grupp ta' ritonavir kontra $-0.01 \log_{10}$ fil-grupp ta' kontroll. L-iktar nukleosidi użati frekwentement f'dan l-istudju kienu zidovudine, stavudine, didanosine u zalcitabine.

Fi studju komplet fl-1996 li fih hađu sehem pazjenti infettati bl-HIV però fi stadju inqas avanzat tal-marda (CD4 200 – 500 ċellula/ μ l) u li ma kinux ingħataw terapija antiretrovirali qabel, ritonavir flimkien ma' zidovudine jew wahdu naqqas it-tagħbija virali fil-plażma u zid l-għadd ta' CD4. It-tibdil medju mill-linja bażi għal-livelli HIV RNA fuq perijodu ta' 48 ġimgħa kien ta' $-0.88 \log_{10}$ fil-grupp ta' ritonavir kontra $-0.66 \log_{10}$ fil-grupp ta' ritonavir + zidovudine kontra $-0.42 \log_{10}$ fil-grupp ta' zidovudine.

It-tkomplija tat-terapija b'ritonavir għandha tkun evalwata permezz tat-tgħabija virali, u dan minhabba l-possibilità tal-iżvilupp ta' reżistenza kif deskritta f'sezzjoni 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi.

Użu pedjatriku

Fi studju *open label* komplet fl-1998 fuq tfal klinikament stabbli infettati bl-HIV, kien hemm, wara kura ta' 48 ġimġha, differenza sinifikanti ($p=0.03$) fil-livelli traċċabbli ta' RNA favur dożaġġ triplu (ritonavir, zidovudine u lamivudine).

Fi studju komplet fl-2003, 50 tifel u tifla ta' età ta' bejn 4 ġimġhat u sentejn, li kienu infettati b'HIV-1 u qatt ma kienu esponew ruhom għal impedituri protejaż u lamivudine, kienu qegħdin jirċievu 350 jew 450 mg/m² ritonavir kull 12-il siegħa flimkien ma' 160 mg/m² zidovudine kull 8 siegħat u 4 mg/kg lamivudine kull 12-il siegħa. F'analizi tal-intenzjoni biex tfejjaq, 72% u 36% tal-pazjenti laħqu tnaqqis tal-HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≤ 400 kopja/mL f'Ġimġha numru 16 u 104, rispettivament. Ir-rispons kien simili kemm fil-pazjenti bl-istess żewġ dożaġġi, kif ukoll f'pazjenti tal-istess età.

Fi studju komplet fl-2000, 76 tifel u tifla ta' età ta' bejn 6 ġimġhat u 12 il-xagħar, li kienu infettati b'HIV-1 u li kienu naive għal inibituri protejaż u naive għal lamivudine u/jew stavudine, irċievu ritonavir 350 or 450 mg/m² kull 12 il-siegħa mogħtija ma lamivudine u stavudine. Bl-intenzjoni li jiġu ttrattati analisi, 50% u 57% tal-pazjenti fil-gruppi dożati 350 and 450 mg/m² rispettivament, kellhom nuqqas fl-HIV-1 RNA fil-plażma għal ≤ 400 kopji/mL f'Ġimġha 48.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

M'hemm l-ebda formulazzjoni parenterali ta' ritonavir, għalhekk l-ammont ta' kemm ritonavir jiġi assorbit u ta' kemm huwa assolutament bijodisponibbli għadhom ma ġewx stabbiliti. Il-farmakokinetika ta' ritonavir matul l-ġhoti ta' aktar minn doża waħda ġew studjati f'pazjenti adulti voluntiera infettati bl-HIV li ma kinux saġma. Wara l-ġhoti ta' aktar minn doża waħda l-akkumulazzjoni ta' ritonavir hija ftit inqas minn dik maħsuba li jkun hemm minn doża waħda, u dan minħabba zieda fi-tneħħija apparenti (Cl/F) relatata mal-ħin u mad-doża. Il-koncentrazzjoni fl-êrja baxxa bejn żewġ għoljiet ta' ritonavir jonqsu mal-mgħodija taż-żmien, possibilment minħabba induzzjoni tal-enzimi, imma dehru jistabilizzaw ruhhom wara ġimagħtejn. Maż-zieda fid-doża, il-ħin biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima (T_{max}) baqa' l-istess, ta' bejn wiehed u iehor 4 sigħat. Il-medja tat-tneħħija permezz tal-kliewi kienet ta' inqas minn 0.1 L/siegħa, u baqgħet relattivament kostanti matul ix-xelta tad-doži.

Il-parametri farmakokinetiċi osservati ma' diversi skemi ta' dożaġġ ta' ritonavir waħdu huma murija fit-tabella t'hawn taħt. Il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' ritonavir wara l-ġhoti ta' pillola waħda ta' doża ta' 100 mg, hija simili għal dik tal-kapsula ratba tal-ġelatina ta' 100 mg f'kondizzjoni fejn il-pazjent ikun kiel.

Tabella 7. L-Ammont ta' Dożaġġ ta' Ritonavir

	100 mg darba kuljum	100 mg darbtejn kuljum ¹	200 mg darba kuljum	200 mg darbtejn kuljum	600 mg darbtejn kuljum
C_{max} (µg/mL)	0.84 ±0.39	0.89	3.4 ±1.3	4.5 ±1.3	11.2 ±3.6
C_{trough} (µg/mL)	0.08 ±0.04	0.22	0.16 ±0.10	0.6 ±0.2	3.7 ±2.6
$AUC_{12 \text{ or } 24}$ (µg·h/mL)	6.6 ±2.4	6.2	20.0 ±5.6	21.92 ±6.48	77.5 ±31.5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (L/h)	17.2 ±6.6	16.1	10.8 ±3.1	10.0 ±3.2	8.8 ±3.2

¹ Valuri espressi bħala mezzi ġeometriċi. Nota: ritonavir ingħata wara ikla fil-każ tal-ammonti kollha ta' dożaġġ.

Effetti tal-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

L-ikel inaqqas kemm mhux xejn il-biodisponibilità tal-pillola ritonavir. It-teħid ta' doża waħda ta' 100 mg ta' pillola ritonavir ma' ikla li fiha kontenut ta' xaħam moderat (857 kcal, 31% tal-kaloriji

mix-xaħam) jew ma' ikla li fiha kontenut għoli ta' xaħam (907 kcal, 52% tal-kaloriji mix-xaħam) ġie assoċjat ma' tnaqqis medju ta' bejn 20 – 23% fl-AUC u C_{max} ta' ritonavir.

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_B/F) ta' ritonavir hu bejn wieħed u ieħor 20 – 40 L wara doża waħda ta' 600 mg. It-twehħil ta' ritonavir mal-proteini tad-demem fil-plażma tal-bniedem huwa ta' bejn wieħed u ieħor 98 – 99% u huwa kostanti tul il-medda ta' koncentrazzjoni ta' bejn 1.0 – 100 $\mu\text{g/mL}$. Ritonavir jehel b'affinitajiet komparabbli, kemm ma' alpha 1-acid glycoprotein (AAG) uman, kif ukoll mas-serum tal-albumina (HSA) tal-bniedem.

Studji fuq id-distribuzzjoni fit-tessuti b'ritonavir tikkettat ^{14}C li saru fuq il-firien, urew li l-fwied, l-adrenali, il-frixa, il-kliewi u t-tirojde kellhom l-ogħla koncentrazzjoni ta' ritonavir. Il-proporzjon ta' bejn it- tessuti u l-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 1 imkejjel fin-nodi limfatiċi tal-firien jindika li ritonavir jinfirix fit-tessuti limfatiċi. Ritonavir jippenetra minimament fil-moħħ.

Bijotrasformazzjoni

Ġie innutat li ritonavir jigi fil-bieċa l-kbira tiegħu metabolizzat mis-sistema epatika cytochrome P450, primarjament mill-familja tal-iżożima CYP3A, u b'mod inqas mill-iżoforma CYP2D6. Studji fuq l-animali, kif ukoll esperimenti *in vitro* b'mikrosomi epatiċi tal-bniedem urew li primarjament ritonavir għadda minn metabolizmu ossidattiv. Fil-bniedem ġew identifikati erba' metaboliti ta' ritonavir. Il-metabolit ta' ossidifikazzjoni ta' isopropylthiazole (M-2) huwa l-metabolit prinċipali u għandhu attività antiretrovirali simili għal dik tal-prodott mediċinali prinċipali (parent drug). Iżda l-AUC tal-metabolit M-2 kien bejn wieħed u ieħor 3% tal-AUC tal-prodott mediċinali prinċipali.

Doži baxxi ta' ritonavir urew effetti profondi fuq il-farmakokinetika ta' impedituri protejaż oħra (u prodotti oħra metabolizzati b'CYP3A4), u impedituri oħra protejaż jistgħu jinfluwenzaw il-farmakokinetika ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Studji fuq il-bniedem li saru b'ritonavir radjotikkettat urew li l-eliminazzjoni ta' ritonavir saret prinċipalment permezz tas-sistema epatobiljarja: bejn wieħed u ieħor 86% tar-radjotikkettar kien prelevat mill-iskart tal-ġisem, li parti minnu hu mistenni li jkun ritonavir li ma jkunx ġie assorbit. F'dawn l-istudji ġie misjub li l-eliminazzjoni permezz tal-kliewi m'hijiex ir-rotta prinċipali għal-eliminazzjoni ta' ritonavir. Dan kien konsistenti ma' dak li ġie osservat fi studju fuq il-bhejjem.

Populazzjonijiet Speċjali

Ma ġew innutati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fl-AUC jew fC_{max} bejn irġiel u nisa. Il-parametri farmakokinetiċi ta' ritonavir ma kienux statistikament assoċjati b'mod sinifikanti mal-piż tal-ġisem jew mal-massa tal-ġisem bla xaħam. L-esponimenti fil-plażma b'ritonavir f'pazjenti ta' bejn 50 – 70 sena meta dożati b'100 mg jew doži akbar flimkien ma' lopinavir, huma simili għall-esponimenti osservati f'adulti iżgħar meta ma jkunx hemm impedituri ta' protejaż oħra.

Pazjenti b'indeboliment funzjonali tal-fwied

Wara l-għoti ta' aktar minn doża waħda ta' ritonavir lil voluntiera b'saħħithom (500 mg darbtejn kuljum) u lil soġġetti b'indeboliment tal-fwied li jvarja minn ħafif għal moderat (*Child Pugh* Klassi A u B, 400 mg darbtejn kuljum), l-esponiment għal ritonavir wara li d-dożaġġ reġa' beda jingħata b'mod normali ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi.

Pazjenti b'indeboliment funzjonali renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ritonavir ma ġewx studjati f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali. Madanakollu, peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jitneħħa permezz tal-kliewi, m'huwa mistenni l-ebda tibdil fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali.

Pazjenti Pedjatriċi

Il-parametri farmakokinetiċi fissi ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal infettati bl-HIV ta'età ta' iżjed minn sentejn, li kienu qegħdin jirċievu doži li jvarjaw minn 250 mg/m² darbtejn kuljum għal 400 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjoni ta' ritonavir li ntlahqet f'pazjenti pedjatriċi wara doża ta' bejn 350 u 400 mg/m² darbtejn kuljum kienet komparabbli ma' dik li ntlahqet mill-adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wieħed u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Bejn il-gruppi ta' doża differenti it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (CL/F/m²) kienet ta' bejn wieħed u ieħor minn 1.5 sa 1.7 drabi aktar mghaġġla f'pazjenti pedjatriċi li kellhom iżjed minn sentejn, milli minn sugġetti adulti.

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal ta'età ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV, li kienu qegħdin jirċievu doži li jvarjaw minn 350 sa 450 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjoni ta' ritonavir f'dan l-istudju kienu jvarjaw ħafna, u b'xi mod, kienu inqas minn dak li ntlahaq mill-adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wieħed u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Bejn il-gruppi ta' doża differenti, it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (CL/F/m²) naqqset mal-età, b'valuri medji ta' 9.0 L/h/m² fi tfal ta' inqas minn 3 xhur fl-età, 7.8 L/h/m² fi tfal ta' l-età ta' bejn it-3 xhur u s-6 xhur u 4.4 L/h/m² fi tfal ta' età ta' bejn is-6 xhur u l-24 xhar.

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

Studji ripetuti dwar tossiċità fil-bhejjem identifikaw bħala l-organi prinċipali li jistgħu jiġu milquta bħala l-fwied, ir-retina, l-glandola tat-tirojde u l-kilwa. Tibdil fil-fwied kien jinvolvi elementi epatoċellulari, biljarji u fagoċitiċi u kienu akkompanjati b'żidiet fl-enzimi epatiċi. L-iperplasija tal-epiteljum pigmentali tar-retina (RPE) u degenerazzjoni fir-retina ġew osservati fl-istudji kollha li saru b'ritonavir fuq l-annimali gerriema, iżda ma ġewx innutati fil-klieb. Evidenza ultrastrutturali tissuggerixxi li dan it-tibdil retinali jista' jkun sekondarju għall-fosfolipidosi. Iżda studji kliniċi ma' żvelaw l-ebda prova ta' tibdil fl-għajnejn fil-bniedem ikawżat mill-prodott mediċinali. Kull tibdil fit-tirojde ġie imregġa' lura wara li twaqqaf l-użu ta' ritonavir. Investigazzjonijiet kliniċi fuq il-bniedem ma' żvelaw l-ebda tibdil kliniku sinifikanti fi provi dwar il-funzjoni tat-tirojde. Tibdil fil-kliewi, inkluża degenerazzjoni tubolari, infjammazzjoni kronika u proteïnureja ġew innutati fil-firien, u huma kkunsidrati bħala li jistgħu jiġu attribwiti għall-mard spontanju relatat speċifikament ma' speċje partikolari. Barra minn dan, fi studji kliniċi ma' ġew innutati l-ebda abnormalitajiet sinifikanti fil-kliewi.

Tossiċità li hija relatata mal-iżvilupp li ġiet osservata fil-firien (mewt tal-embriju, tnaqqis fil-massa tal-ġisem tal-fetu u dewmin fl-ossifikazzjoni, u tibdil vixxerali, li jinkludi dewmin fl-inżul tat-testikoli fil-borża) irrevelat ruħha prinċipalment f'doża tossika għall-omm. Tossiċità li hija relatata mal-iżvilupp li ġiet osservata fil-fniek (mewt tal-embriju, tnaqqis fin-numru tal-boton u tnaqqis fil-massa tal-ġisem tal-fetu) irrevelat ruħha prinċipalment f'doża tossika għall-omm.

F'serje sħiha ta' provi *in vitro* u *in vivo* inkluża l-prova 'Ames bacterial reverse mutation' bl-użu ta' *S. typhimurium* u ta' *E. coli*, il-prova tal-linfoma fil-ġurdien, it-test mikronukleju fil-ġurdien u provi ta' aberrazzjoni kromosomali f'linfoċiti umani, ma ġiex misjub li ritonavir huwa mutaġeniku jew klastoġeniku.

Studji karċinogeniċi fit-tul ta' ritonavir fuq ġrieden u fuq l-firien żvelaw potenzjal tumorigeniku speċifikament f'din l-ispeċje, iżda huma kkunsidrati bħala ta' mingħajr rilevanza fil-każ tal-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-pillola

Copovidone
Sorbitan laurate

Silica, colloidal anhydrous
Sodium chloride
Sodium stearyl fumarate

Ir-rita ta' barra

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogols
Hydroxypropyl cellulose
Talc
Iron oxide yellow (E172)
Silica, colloidal anhydrous
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Għal flixxun tal-HDPE: Wara li tiffiħu għall-ewwel darba, uża fi żmien 45 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura '1 fuq minn 30 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali biex tippoteġih mill-umdità.

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

Flixxun tal-HDPE b'għatu bil-kamin tal-polypropylene b'sealing liner wad għall-induzzjoni tal-aluminju u dessikant.

Daqsijiet tal-pakketti: 30, 90, 100 u pakkett multiplu li jkun fih 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji tal-OPA/Alu/PVC-Alu li fih 30 u 90 pillola.

Pakkett bil-folji perforat tal-OPA/Alu/PVC-Alu b'doża waħda li fih 30 × 1, 90 × 1 pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1242/001
EU/1/17/1242/002
EU/1/17/1242/003
EU/1/17/1242/004
EU/1/17/1242/005
EU/1/17/1242/006
EU/1/17/1242/007
EU/1/17/1242/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 Novembru, 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) 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. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
L-IRLANDA

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
L-UNGERIJA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
IL-ĠERMANJA

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 b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA 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 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)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN TAL-HDPE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Għandu livell għoli ta' sodium – ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Għandhom jittieħdu mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jiġu mimgħudin, mkissra jew mgħaffġa.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li tifthu għall-ewwel darba, uża fi żmien 45 jum.

Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixxun oriġinali biex tiprotegħih mill-umdità.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/17/1242/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/002 90 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/003 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Mylan

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

Kull pillola miksija fiha 100 mg ta' ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Għandu livell għoli ta' sodium – ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Biex jittiehed mal-ikel.
Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u ma jintmagħdux, ma jitkissrux jew jitgħafgu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jinfetah għall-ewwel darba, użah fi żmien 45 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1242/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/002 90 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/003 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Mylan

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-FLIXKUN TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA LBLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Għandu livell għoli ta' sodium – ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Għandhom jittiehdu mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu.

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

Wara li tifthu għall-ewwel darba, uża fi żmien 45 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Mylan

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Għandu livell għoli ta' sodium – ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Għandhom jittiehdu mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu.

**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

Wara li tifthu għall-ewwel darba, uża fi żmien 45 jum.

Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

FOLJA TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ghandu livell għoli ta' sodium – ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita (doża waħda)

90 × 1 pillola miksija b'rita (doża waħda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

Biex jittiehed mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u ma jintmagħdux, ma jitkissrux jew jitgħafġu.

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/17/1242/005 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/006 90 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1242/007 30 × 1 pillola miksija b'rita (doża wahda)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 pillola miksija b'rita (doża wahda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Mylan

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ritonavir Mylan 100 mg pillola miksija b'rita
ritonavir

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ritonavir Mylan 100 mg pilloli miksija b'rita ritonavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel jew tifla tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. 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 kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Ritonavir Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek ma tiehdu Ritonavir Mylan
3. Kif għandek tiehu Ritonavir Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ritonavir Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ritonavir Mylan u għalxiex jintuża

Ritonavir Mylan fih is-sustanza attiva ritonavir. Ritonavir huwa impeditur protejaż użat biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV. Ritonavir huwa wżat flimkien ma' medicini oħra għal kontra l-HIV (antiretrovirali) biex jikkontrollalalek l-infezzjoni tal-HIV. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' medicini hija l-aħjar għalik.

Ritonavir Mylan jintuża fit-tfal li għandhom sentejn jew aktar, fl-adolessenti u fl-adulti li huma infettati bl-HIV, il-virus li jikkawża l-AIDS.

2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek ma tiehdu Ritonavir Mylan

Tihux Ritonavir Mylan

- jekk inti allergiku għal ritonavir jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (ara sezzjoni 6).
- jekk inti għandek mard serju tal-fwied.
- jekk bħalissa qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini segwenti:
 - astemizole jew terfenadine (issoltu użata biex tikkura sintomi ta' allergija – dawn il-medicini jistgħu jiġu akkwistati mingħajr riċetta tat-tabib);
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine (użati sabiex jikkoreġu taħbit irregolari tal-qalb);
 - dihydroergotamine, ergotamine (użati għall-kura tal-migranja);
 - ergonovine, methylergonovine (użati biex iwaqqfu ħruġ eċċessiv ta' demm li jista' jkun hemm wara l-ħlas jew wara abort);
 - clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam jew midazolam orali (mittieħed mill-ħalq) (użati biex jgħinuk torqod u/jewinaqqsu l-ansjetà);
 - clozapine, pimozide (użati biex jikkuraw ħsibijiet jew emozzjonijiet li m'humix normali);
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenija, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri);
 - lurasidone (użat biex jitratta dipressjoni);
 - ranolazine (użat biex jitratta uġiġħ fis-sider kroniku [angina]);
 - pethidine, piroxicam, propoxyphene (użati biex itaffu l-uġiġħ);
 - cisapride (użat biex itaffi ċerti problemi fl-istonku);
 - rifabutin (użat biex jippreveni / jikkura ċerti infezzjonijiet)*;

- voriconazole (użat biex jikkura infezzjonijiet tal-fungu)*;
 - simvastatin, lovastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demmm);
 - neratinib (użat biex jittratta kanċer tas-sider);
 - lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demmm);
 - alfuzosin (użati biex jikkuraw it-tkabbir tal-glandola tal-prostata);
 - fusidic acid (użat biex jikkura infezzjonijiet bil-batterji);
 - sildenafil jekk int tbatu minn marda tal-pulmun li tissejjaħ pressjoni għolja fl-arterji pulmonari li tagħmilha diffiċli biex tieħu n-nifs. Pazjenti li m'għandhomx din il-marda jistgħu jieħdu sildenafil għall-impotenza (disfunzjoni erettili) taħt superviżjoni tat-tabib tagħhom. (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Ritonavir Mylan**);
 - avanafil jew vardenafil (użati biex jikkuraw disfunzjoni erettili);
 - colchicine (użat biex jikkura l-gotta) jekk għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Ritonavir Mylan**);
 - prodotti li fihom l-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) peress li din tista' twaqqaf lil ritonavir milli jaħdem kif sippost. Il-fexfiex tar-raba' huwa użatt ta' spiss f'mediċini tal-ħxejjex li tista' tixtrihom inti stess.
- * It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li int tista' tieħu rifabutin u/jew voriconazole b'buster (doża iżgħar) ta' ritonavir, iżda m'għandhiex tittieħed doża sħiħa ta' ritonavir flimkien ma' dawn iż-żewġ mediċini.

Jekk preżentament inti qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax taqleb fuq mediċina oħra waqt li inti qiegħed tieħu Ritonavir Mylan.

Aqra ukoll il-lista ta' mediċini taħt is-sezzjoni 'Mediċini oħra u Ritonavir Mylan' meta tkun se tieħdu flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Ritonavir Mylan.

Informazzjoni Importanti

- Jekk Ritonavir Mylan jittieħed flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, huwa importanti li inti taqra b'attenzjoni wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif li jkun pprovduti ma' dawn il-mediċini l-oħra. F'dawk il-fuljetti jista' jkun hemm informazzjoni addizzjonali dwar dawk il-każijiet fejn ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar Ritonavir Mylan (ritonavir) jew dwar il-mediċini l-oħra li ġew mogħtija lilek mit-tabib, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Ritonavir m'huwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV jew l-AIDS.
- Persuni li jkun qegħdin jieħdu ritonavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV jew l-AIDS. Għalhekk huwa importanti li int tibqa' taħt is-superviżjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qiegħed tieħu Ritonavir Mylan.

Għid lit-tabib tiegħek jekk int għandek/kellek:

- Storja ta' **mard tal-fwied**.
- **Epatite B jew C** u qiegħed tiġi kkurat b'taħlita ta' agenti antiretrovirali, peress li int tinsab f'riskju akbar ta' reazzjoni avversa severa li tista' tkun ta' periklu għal haġtek minhabba l-effett fuq il-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demmm regolament biex jiġi assigurat li l-fwied tiegħek qiegħed jaħdem tajjeb.
- **Emofilja**, peress li kien hemm rapporti ta' zieda fil-ħruġ ta' demm f'pazjenti li jbatu mill-emofilja u li qegħdin jieħdu din it-tip ta' mediċina (impedituri protejaż). Il-kaġun ta' dan għadu mhux magħruf. Jista' jkollok bżonn mediċina addizzjonali biex tghin lid-demmm jagħqad (fatur VIII) sabiex tikkontrolla l-ħruġ ta' demm.
- **Disfunzjoni erettili**, peress li l-mediċini użati għall-kura tad-disfunzjoni erettili jistgħu jikkawżaw pressjoni baxxa hafna u erezzjoni fit-tul.

- **Dijabete**, peress li f'kaži ta' xi pazjenti li kienu qegħdin jieħdu l-impedituri protejaż, kien hemm rapporti ta' istanzi fejn id-dijabete marret għall-agħar jew fejn żviluppaw id-dijabete (*dijabete mellitus*).
- **Mard tal-kliewi (renali)**, peress li jista' jkun hemm bżonn li t-tabib tiegħek jiċċekkja d-doża tal-mediċini l-oħra li tkun qed tieħu (bħal per eżempju impedituri protejaż).

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tesperjenza:

- **Dijarea jew rimettar** li mhux qiegħed imur 'il quddiem (persistenti), għaliex dan jista' jnaqqas l-effettività tal-mod kif jaħdmu mediċini li inti qiegħed tieħu.
- **Dardir** (nawseja), **rimettar** jew jekk għandek **uġiġh fl-istonku**, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite). Xi pazjenti li jieħdu ritonavir jistgħu jiżviluppaw problemi severi fil-frixa. Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk dan japplika għalik.
- **Sintomi ta' infezzjoni** – informa lit-tabib tiegħek immedjatement. Xi pazjenti li għandhom l-infezzjoni tal-HIV fi stadju avanzat (AIDS) li mbagħad jibdew l-kura għal kontra l-HIV jistgħu jiżviluppaw is-sintomi ta' infezzjonijiet li huma kellhom fil-passat anke jekk huma lanqas kienu jafu li huma qatt kellhom dawn l-infezzjonijiet. Huwa maħsub li dan jigrigi minhabba l-fatt li r-rispons immunitarju tal-ġisem jitjieb u jgħin lill-ġisem biex jiggieled dawn l-infezzjonijiet.
Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b'saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tieħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfegġgu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbagħad timxi għal parti centrali tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rghoda jew iperattività, jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tfittex trattament meħtieġ.
- **Ebusija tal-ġogi, wegħhat u uġiġh** (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq, għid lit-tabib tiegħek għax dan jista' jkun sinjal ta' problema li tista' teqred l-għadam (nekrosi tal-għadam). Xi pazjenti li jieħdu numru ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw din il-marda
- **Uġiġh fil-muskoli, sensitività jew dgħjufija**, speċjalment jekk int qiegħed tieħu ritonavir flimkien ma' terapija antiretrovirali li tinkludi impedituri protejaż u analogi ta' nukleoside. F'kaži rari, dawn id-disturbi kienu serji (Ara sezzjoni 4 **Effetti sekondarji li jista' jkollu**).
- **Sturdament, thossok li se jtik hass hażin, ituk il-hass hażinijiet jew thabbit tal-qalb b'mod mhux normali**. Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu ritonavir jista' jkollhom tibdil fl-elettrokardjogram (ECG). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek xi difett fil-qalb jew difett fis-sistema li tikkontrolla r-ritmu tat-taħbit tal-qalb.
- Jekk għandek xi diffikultajiet oħra relatati mas-saħħa, iddiskutihom mat-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

Ritonavir Mylan m'huwiex irrakkomandat fuq tfal ta' taħt is-sentejn.

Mediċini oħra u Ritonavir Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li jiġu akkwistati mingħajr riċetta tat-tabib. Hemm ċerti mediċini li inti assolutament ma tistax tieħu ma' ritonavir. Dawn kienu mniżżla qabel f' sezzjoni 2, taħt 'Tieħux Ritonavir Mylan'. Hemm mediċini oħra li jistgħu jintużaw biss f' ċerti cirkostanzi kif deskritt hawn taħt.

It-twissijiet li ġejjin japplikaw meta Ritonavir Mylan jittieħed bħala doża sħiħa. Madanakollu, dawn it-twissijiet jistgħu japplikaw ukoll meta Ritonavir Mylan jintuża f' doża iżgħar (buster) flimkien ma' mediċini oħra.

Jekk int qieghed tiehu xi wahda mill-medicini mnizzlin hawn taht, ghid lit-tabib tieghek, ghax hemm bzonn li tittiehed attenzjoni speċjali.

- **Sildenafil jew tadalafil** għall-impotenza (disfunzjoni erettili). Jista' jkun hemm il-htieġa li tiġi mnaqqsa d-doża u/jew il-frekwenza tal-użu ta' dawn il-medicini biex tiġi evitata li tirriżulta pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul. M'għandekx tiehu Ritonavir Mylan ma' sildenafil jekk int tbat minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara wkoll sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tieghek ma tiehdu Ritonavir Mylan**). Ghid lit-tabib tieghek jekk inti qed tiehu tadalafil għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari.
- **Colchicine** (għall-gotta) peress li ritonavir jista' jgħolli l-livelli ta' din il-medicina fid-dem. M'għandekx tiehu ritonavir ma' colchicine jekk għandek problemi fil-kliewi u / jew fil-fwied (ara wkoll is-sezzjoni ta' fuq: '**Tiehux Ritonavir Mylan**').
- **Digoxin** (medicina għall-qalb). Jista' jkun li t-tabib tieghek ikollu bzonn jaġġusta d-doża ta' digoxin u jzommok taht l-osservazzjoni tiegħu waqt li int tkun qieghed tiehu digoxin u Ritonavir Mylan, biex tevita li jkollok problemi tal-qalb.
- **Kontraċettivi li fihom l-ormoni** li fihom ethinylestradiol għax ritonavir jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn il-medicini. Huwa rrakkomandat li minflok, jintuża kondom jew metodu ieħor ta' kontraċezzjoni li ma fihx ormoni. Jista' jkun ukoll li tinnota hrug ta' demm irregolari mill-guf jekk int tiehu dan it-tip ta' kontraċettiv li fih l-ormoni flimkien ma' ritonavir.
- **Atorvastatin jew rosuvastatin** (għall-kolesterol għoli) għax ritonavir jista' jżid il-livelli fid-dem ta' dawn il-medicini. Tkellem mat-tabib tieghek qabel tiehu medicini li jnaqqsu l-kolesterol flimkien ma' ritonavir (ara ukoll '**Tiehux Ritonavir Mylan**' hawn fuq).
- **Sterojdi** (e.ż. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) għax ritonavir jista' jżid il-livelli fid-dem ta' dawn il-medicini li jista' jwassal għas-sindromu *Cushing* (*Cushing's syndrome*) (żvilupp ta' wiċċ tond) u jnaqqas il-produzzjoni tal-ormon cortisol. Jista' jkun li t-tabib tieghek ikun irid inaqqaslek id-doża tal-isterojd jew josserva l-effetti avversi aktar mill-qrib.
- **Trazodone** (medicina għad-depressjoni) għax jistgħu jsehhu effetti li m'humiex mixtieqa, bħal nawseja, sturdament, pressjoni baxxa fid-dem u jagħtik ħass ħazin meta dan jittiehed flimkien ma' ritonavir.
- **Rifampicin u saquinavir** (użati għat-tuberkulosi u għall-HIV, rispettivament) għax tista' tiġi kkawżata ħsara serja fil-fwied meta jittiehdu flimkien ma' ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (użat għal-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari) għax ritonavir jista' jżid il-livelli ta' din il-medicina fid-dem.

Hemm medicini li ma jistgħux jithalltu flimkien ma' ritonavir għax l-effetti tagħhom jistgħu jiżiedu jew jonqsu meta dawn jittiehdu flimkien. F'ċerti każi, it-tabib tieghek ikollu bzonn jaġġmillek ċerti testijiet, ibiddel id-doża jew josservak regolarment. Din hi r-raġuni għaliex int għandek tghid lit-tabib tieghek jekk int qieghed tiehu xi medicini, inklużi dawk li xtrajt int stess mingħajr riċetta tat-tabib jew prodotti tal-ħxejjex, iżda hu partikolarment importanti li ssemmi dawn:

- amfetamina jew derivattivi tal-amfetamina;
- anti-bijotiċi (e.ż. erythromycin, clarithromycin);
- trattamenti għal kontra l-kanċer (e.ż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine);
- medicini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-dem (e.ż. fostamatinib)
- medicini għal kontra l-koagulazzjoni tad-dem (e.ż. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- anti-dipressanti (e.ż. desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone);
- medicini għal kontra l-fungu (e.ż. ketoconazole, itraconazole);
- medicini għal kontra l-istamina (e.ż. loratadine, fexofenadine);
- medicini antiretrovirali, inklużi mpedituri protejaż HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), impedituri *reverse transcriptase* li m'humiex nucleoside (NNRTI) (delavirdine, efavirenz, nevirapine), u ohrajn (didanosine, maraviroc, raltegravir, zidovudine);
- medicina ta' kontra t-tuberkulosi (bedaquiline u delamanid);

- mediċina antivirali użata biex tittratta infezzjoni kronika mill-virus tal-epatite Ċ (HCV) f'adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir u simeprevir);
- mediċina għal kontra l-ansjetà, buspirone;
- mediċina għal kontra l-ażżma, theophylline, salmeterol;
- atovaquone, mediċina użata għall-kura ta' ċertu tip ta' pneumonja u malarja;
- buprenorphine, mediċina użata għall-kura ta' uġiġh kroniku;
- bupropion, mediċina użata biex tgħinek tieqaf tpejjep;
- mediċini għall-epilessija (eż. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, phenytoin);
- mediċini għall-qalb (eż. disopyramide, mexiletine u mediċini li jaħdmu kontra l-kanali tal-kalċju bħal amlodipine, diltiazem u nifedipine);
- is-sistema immunitarja (eż. cyclosporine, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxine (użat għall-kura ta' problemi tat-tirojde)
- morfina u mediċini simili għall-morfina użati għall-kura ta' uġiġh kbir ħafna (eż. methadone, fentanyl);
- pilloli li jgħinuk torqod (eż. alprazolam, zolpidem) kif ukoll midazolam li tingħata b'injezzjoni;
- kalmanti (eż. haloperidol, risperidone, thioridazine);
- colchicine, trattament għal kontra il-gotta.

Hemm ċerti mediċini li int assolutament ma tistax toħodhom ma' ritonavir. Dawn huma mniżżla aktar 'il fuq f'sezzjoni 2, taħt 'Tieħux Ritonavir Mylan'.

Meta tieħu Ritonavir Mylan mal-ikel u max-xorb

Il-pilloli Ritonavir Mylan għandhom jittieħdu mal-ikel.

Tqala u Treddiġh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, huwa importanti ħafna li titlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Teżisti ammont kbirinformazzjoni dwar l-użu ta' ritonavir (is-sustanza attiva f'Ritonavir Mylan) waqt it-tqala. B'mod ġenerali, nisa tqal ingħataw ritonavir wara l-ewwel tliet xhur tat-tqala f'doża iżgħar milli sippost (buster), flimkien ma' impedituri protejaż oħra. Ma deherx li ritonavir iżid iċ-ċans ta' żvilupp ta' difetti tat-twelid meta pparagunat mal-popolazzjoni ġenerali.

It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV, għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ritonavir Mylan jista' jikkawża sturdament. Jekk int tkun affetwat, issuqx u thaddimx magni.

Ritonavir Mylan fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 87.75 mg ta' sodium f'kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 4.4% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok bżonn ħames jew aktar pilloli kuljum għal perjodu twil, speċjalment jekk kont ingħatajt parir biex issegwi dieta b'livelli baxxi ta' melħ (sodium).

3. Kif għandek tieħu Ritonavir Mylan

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Hu din il-mediċina darba jew darbtejn kuljum mal-ikel.

Huwa importanti li l-pilloli Ritonavir Mylan jinbelgħu sħaħ u mhux jiġu mingħudin, mkissra jew mgħaffġa.

Id-dożi rakkomandati ta' Ritonavir huma:

- jekk Ritonavir Mylan huwa użat biex iżid l-effetti ta' ċerti mediċini oħra għal kontra l-HIV, id-doża tipika għall-adulti hi minn 1 sa 2 pilloli darba jew darbtejn kuljum. Għal aktar rakkomandazzjonijiet fid-dettall dwar dożaġġ, inkluz id-dożaġġ għat-tfal, ara l-Fuljett ta' Tagħrif ta' dawk il-mediċini għal kontra l-HIV li Ritonavir Mylan ikun qiegħed jingħata magħhom.
- jekk it-tabib tiegħek jagħtik doża sħiħa, l-adulti jistgħu jibdew fuq doża ta' 3 pilloli filgħodu u 3 pilloli 12-il siegħa wara, u bil-mod il-mod iżidu, fuq perijodu ta' żmien sa 14-il ġurnata, għal doża sħiħa ta' 6 pilloli darbtejn kuljum (li jammontaw għal total ta' 1,200 mg kuljum). Tfal (2 – 12-il sena) jibdew b'doża iżgħar minn din u jkomplu jżidu għal massimu skond id-daqs tagħhom.

It-tabib tiegħek jgħidlek id-doża li inti għandek tiegħu.

Forom oħrajn ta' din il-mediċina jistgħu jkunu aktar adattati għal tfal li jkollhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli.

Ritonavir Mylan għandu jittiehed kuljum biex jgħin biex jiġi kontrollat l-HIV, u dan irrispettivament minn kemm inti thossok tajjeb. Jekk xi effett sekondarju qiegħed iżommok milli tiegħu Ritonavir Mylan bil-mod kif ordnat lilek, għid lit-tabib tiegħek minnufih. F'perijodi fejn tkun qiegħda taqbdok id-dijarea, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li hemm bżonn ta' aktar osservazzjoni.

Dejjem zomm biżżejjed Ritonavir Mylan biex inti qatt ma tispicċa mingħajru. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun ċert li inti għandek Ritonavir Mylan biżżejjed biex iservik sakemm inti tkun tista' takkwista provvista ġdida.

Jekk tiegħu Ritonavir Mylan aktar milli suppost

Jekk tiegħu ritonavir aktar milli sippost tista' tesperjenza sensazzjoni ta' tirżiħ, textix jew sensazzjoni bħal qisu "xi hadd qiegħed inngżek bil-labar". Jekk tinduna li inti ħadt aktar Ritonavir Mylan milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew lid-Dipartiment tal-Aċċidenti u tal-Emerġenza tal-eqreb sptar minnufih.

Jekk tinsa tiegħu Ritonavir Mylan

Jekk tinsa tiegħu doża, hu d-doża li tkun insejt tiegħu mill-aktar fis possibbli. Jekk ikun kważi wasal il-ħin biex tiegħu d-doża li jmiss, hu d-doża li jmiss. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħu Ritonavir Mylan

Tiqafx tiegħu Ritonavir Mylan mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek, anke jekk tkun qiegħed thossok aħjar. Jekk tiegħu Ritonavir Mylan kif irrakkomandat lilek, dan għandu jagħtik l-aħjar ċans biex inti tittardja l-iżvilupp tar-reżistenza għall-mediċina.

4. Effetti sekondarji possibli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Barra minn hekk, l-effetti sekondarji ta' rionavir meta jintuża ma' medicini oħra antiretrovirali, huma dipendenti fuq dawn il-medicini l-oħra. Għalhekk huwa importanti li inti taqra b'attenzjoni s-sezzjoni dwar l-effetti sekondarji tal-Fuljett ta' Tagħrif ipprovdut ma' dawn il-medicini.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji mniżżla hawn taħt hija determinata bil-mod kif inhu indikat hawn taħt:

Komuni hafna jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 f'10 persuni

- uġiġħ fil-parti ta' fuq jew t'isfel tal-istonku
- rimettar
- dijarea (tista' tkun severa)
- thossok imdardar (nawseja)
- fwawar, thoss is-sħana
- uġiġħ ta' ras
- sturdament
- uġiġħ fil-ġriżmejn
- sogħla
- taqlib fl-istonku jew indigestjoni
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tirziħ fl-idejn, fis-saqajn jew madwar ix-xofftejn u l-ħalq
- thossok dgħajjef/dgħajjen
- ikollok toġhma ħażina fil-ħalq
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża dgħjufija jew uġiġħ
- ħakk
- raxx
- uġiġħ fil-gogi jew uġiġħ fid-dahar

Komuni jistgħu jaffetwaw sa 1 f'10 persuni

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx fil-ġilda (tista' tkun ħamra, mqabbża u tqabbdek il-ħakk), nefha severa tal-ġilda u ta' tessuti oħra
- ma tkunx tista' torqod (nuqqas ta' rqad)
- ansjeta
- zieda fil-livelli tal-kolesterol
- zieda fil-livelli tat-trigliceridi
- gotta
- fsada fl-istonku
- infjammazzjoni tal-fwied u sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-ġhajnejn
- zieda fl-awrina
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- attack tal-epilessija (aċċessjonijiet)
- livelli baxxi tad-diski żgħar fid-demmm (*platelets*)
- għatx (dehidratazzjoni)
- menstrwazzjoni esaġerata
- gass fl-istonku u fl-imsaren
- telf ta' aptit
- ulċeri fil-ħalq
- wegġhat fil-muskoli (uġiġħ), sensitività jew dgħjufija
- deni
- tnaqqis fil-piż
- riżultati tat-testijiet tal-laboratorju: tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm (bhal kimika tad-demmm u add ta' ċellooli fid-demmm)
- konfużjoni
- diffikultà biex toqgħod attent
- ħass ħażin
- visjoni mċajpra
- nefha fl-idejn u fis-saqajn
- pressjoni għolja
- pressjoni baxxa u thossok ħażin meta tqum bil-wieqfa
- kesħa fl-idejn u fis-saqajn
- akne

Mhux komuni jistgħu jaffetwaw sa 1 f'100 persuni

- dijabete
- attack tal-qalb
- insufficjenza renali

Rari jistgħu jaffetwaw sa 1 f'1,000 persuni

- reazzjonijiet fil-ġilda severi jew li jpoġġu l-ħajja fil-periklu, inklużi bżieža (is-sindromu *Stevens Johnson*, nekrolizi tossika tal-epidermide)
- reazzjonijiet allergiċi serji (anafilassi)
- livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm

Mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi

Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok imdardar, jekk qiegħed tirremetti, jew għandek uġiġh fl-istonku, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk tesperjenza uġiġh fil-ġogi, wegġhat u uġiġh (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq, għax dan jista' jkun sinjal ta' nekrosi tal-għadam. Ara ukoll sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek ma tieħdu Ritonavir Mylan.**

F'pazjenti li jbatu mill-emofilja tip A u B, kien hemm rapporti ta' zieda fit-telf ta' demm waqt li kienu qegħdin jiehdu dan it-trattament jew impeditur protejaż iehor. Jekk jiġrilek hekk, fittex immedjatament il-parir tat-tabib tiegħek.

Testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite (infjammazzjoni tal-fwied) u rament is-suffejra, ġew rapportati f'pazjenti li jiehdu ritonavir. Xi nies ohra kellhom mard iehor jew kienu qegħdin jiehdu mediċini ohra. Persuni li jbatu minn mard tal-fwied jew mill-epatite jista' jkollhom aggravament tal-mard tal-fwied.

Kien hemm rapporti ta' uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu prodotti mediċinali biex jitbaxxa l-livell tal-kolesterol, flimkien ma' terapija antiretrovirali, inklużi impedituri protejaż u analogi nukleoside. F'okkażjonijiet rari dawn id-disturbi muskolari kienu ta' natura serja (rabdomijoloji). Fil-każ ta' uġiġh fil-muskoli, sensittività, dgħjufija, bughawwieġ li ma tafx minn fejn ġejjin jew li jkunu kontinwi, waqqaf il-mediċina, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jew mur fid-Dipartiment tal-Aċċidenti u l-Emerġenza tal-eqreb spjar.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli, jekk wara li tkun hadt Ritonavir Mylan inti thoss xi sintomi li jissuġerixxu reazzjoni allergika bħal raxx, urtikarja jew diffikultajiet biex tieħu n-nifs.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew lid-Dipartiment tal-Aċċidenti u tal-Emerġenza, jew jekk hu każ ta' urġenza ġib għajnuna medika immedjatament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ritonavir Mylan

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew it-tikketta tal-flixkun wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-flixkun tal-HDPE: Wara li tifthu għall-ewwel darba, uża fi żmien 45 jum.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Aħzen fil-pakkett oriġinali biex tiprotegħih mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Ritonavir Mylan

- Is-sustanza attiva hi ritonavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ritonavir. Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-pillola huma: copovidone, sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, sodium chloride, sodium stearyl fumarate (ara sezzjoni 2 'Ritonavir Mylan fih is-sodium').
- Ir-rita ta' barra tal-pillola hija magħmula minn: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogols, hydroxypropylcellulose, talc, iron oxide yellow (E172), colloidal anhydrous silica, polysorbate 80.

Kif jidher Ritonavir Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Ritonavir Mylan huma sofor, b'forma ta' kapsula, bikonvessi, bi truf iċċanfrinati, u mmarkati b' 'M163' fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksija b'rita Ritonavir Mylan huma disponibbli fi fliexken tal-plastik b'tappijiet bil-kamin u sealing liner wads tal-aluminju, li jkun fihom 30, 90 jew 100 pillola u f'pakketti multipli ta' 90 pillola li jinkludu 3 fliexken, li kull wieħed ikun fih 30 pillola. Il-fliexken fihom ukoll dessikant. Tikolx id-dessikant.

Disponibbli wkoll f'pakkett bil-folji li fih 30 u 90 pillola u f'pakketti bil-folji perforati b'doża waħda li fihom 30 × 1 u 90 × 1 pillola.

Mhux il-qisien kollha tal-pakketti jistgħu jinbiegħu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur:

McDermott Laboratories Limited li tikkummerċjalizza bħala Gerard Laboratories li tikkummerċjalizza bħala Mylan Dublin,
Unit 35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1, Komárom, H-2900
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Germanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis. Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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