

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg trab għal suspensjoni orali

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas ta' trab għal suspensjoni orali fih 100 mg ta' ritonavir.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni orali.

Trab beige/isfar ċar għal isfar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ritonavir huwa indikat biex iżid l-effett farmakokinetiku tal-impedituri tal-protease mogħtija flimkien bħala parti mit-terapija antiretrovirali kkombinata f'pazjenti infettati bil-virus tal-immunodeficienza uman-1 (HIV-1 - *human immunodeficiency virus-1*) (adulti u tfal minn sentejn 'il fuq) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ritonavir għandu jiġi preskritt minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Meta ritonavir jiġi użat ma impedituri tal-protease oħra biex iżid l-effett farmakokinetiku, għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi (SmPC – *Summary of Product Characteristics*) tal-impeditur tal-protease partikolari.

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

Adulti

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

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

Lopinavir ko-formulat ma' 400 mg/100 mg jew 800 mg/200 mg ritonavir (lopinavir/ritonavir).

500 mg tipranavir darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum. Tipranavir flimkien ma' ritonavir m'għandhomx jintużaw f'pazjenti li ma kinux qed jidher qabel.

600 mg darunavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li diġà kinux qed jidher qabel antiretrovirali (ART - *antiretroviral treatment*). 800 mg darunavir darba kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum jistgħu jintużaw f'xi pazjenti li diġà kinux qed jidher qabel ART. Ara l-SmPC ta' darunavir għal aktar informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' darba kuljum f'pazjenti li diġà kinux qed jidher qabel ART.

Darunavir 800 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum f'pazjenti li ma kinux qed jidher qabel ART.

Tfal u adolexxenti

Ritonavir huwa rakkomandat għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq. Għal aktar rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ, irreferi għall-SmPC ta' impedituri tal-protease ohra li ġew approvati sabiex jinghataw flimkien ma' ritonavir.

Irreferi għas-sezzjoni tal-Metodu ta' kif għandu jinghata hawn taht u għas-sezzjoni 6.6 għad-dettalji dwar il-preparazzjoni tad-doża.

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani

Id-data farmakokinetika indikat li m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal ritonavir f'każ ta' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Peress li ritonavir jiġi primarjament metabolizzat mill-fwied, ritonavir jista' jkun adattat bħala sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku, għal użu b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insufficjenza renali, u dan skont l-impeditur tal-protease speċifiku li miegħu jkun qiegħed jinghata ritonavir. Madanakollu, peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, mhuwiex mistenni tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali.

Indeboliment tal-fwied

Ritonavir m'għandux jinghata biex iżid l-effett farmakokinetiku lil pazjenti li jbatu minn mard mhux kumpensat tal-fwied (ara sezzjoni 4.3). Peress li m'hemmx studji farmakokinetiċi fuq pazjenti li jbatu minn indeboliment mhux kumpensat, stabbli u sever tal-fwied (*Child Pugh* Grad C), ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni meta jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku u dan minhabba l-fatt li jistgħu jiżiedu l-livelli tal-impeditur tal-protease li jinghata ma' ritonavir. Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jiddependu mill-impeditur li jinghata ma' ritonavir. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, l-SmPC tal-impeditur tal-protease li jinghata ma' ritonavir għandha tiġi analizzata għal informazzjoni speċifika fuq id-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Norvir fit-tfal b'età ta' inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożologija.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Norvir trab għal suspensjoni orali jinghata mill-ħalq, imferra fuq ikel artab (zalza tat-tuffieħ jew pudina tal-vanilla) jew imħallat ma' likwidu (ilma, ħalib taċ-ċikkulata, jew formula tat-trabi). Għad-dettalji dwar il-preparazzjoni u l-metodu ta' kif għandu jinghata Norvir trab għal suspensjoni orali, irreferi għas-sezzjoni 6.6. Kwalunkwe tahlita barra r-rakkomandazzjonijiet hija r-responsabbiltà tal-professionist tal-kura tas-saħħa jew tal-utent.

Norvir trab għal suspensjoni orali għandu jittiehed mal-ikel. It-toghma morra tat-trab għal-suspensjoni orali ta' Norvir tista' tiġi mnaqqsja jekk jittiehed butir tal-karawett, tahlita ta' ġellewż u ċikkulata jew ġulepp tal-passolina sewda immedjatament wara l-ġhoti tad-doża.

Id-doża preskritta ta' Norvir trab għal suspensjoni orali tista' tinghata permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni wara li jithallat mal-ilma kif inhu spjegat fis-sezzjoni 6.6. Segwi l-istruzzjonijiet għat-tubu tal-alimentazzjoni biex tagħti l-medicina.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom mard mhux kumpensat tal-fwied.

Studji *in vitro* u *in vivo* urew li ritonavir huwa impeditur potenti ta' bijotrasformazzjonijiet medjati minn CYP3A u CYP2D6. L-effett li ritonavir għandu li jimmodula l-enzimi jista' jkun dipendenti fuq id-doża (ara sezzjoni 5.1). Il-mediċini segwenti huma kontroindikati meta jintużaw ma' ritonavir, u jekk mhux indikat xort'oħra, il-kontraindikazzjoni hija bbażata fuq il-potenzjal li ritonavir għandu li jimpedi l-metaboliżmu tal-mediċina l-oħra li tkun qiegħda tingħata miegħu, u dan jirriżulta f'esponiment akbar għall-mediċina li tittiehed ma' ritonavir, u riskju ta' effetti avversi li huma klinikament sinifikanti:

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 antagonisti ta' α_1 -Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaguna pressjoni baxxa ħafna (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini analgeziċi	Pethidine, propoxyphene	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' norpethidine u propoxyphene. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' depressjoni respiratorja severa jew ta' anormalitajiet ematoloġiċi, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
Mediċina għal kontra l-angina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' neratinib fil-plażma li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini kontra l-arritmija	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' arritmija jew reazzjonijiet avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
Mediċini antibijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fusidic acid u ritonavir.
Mediċini li jahdmu 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 jahdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' arritmija serja tal-qalb ikkaġunata minn dawn is-sustanzi.

Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettiċi	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Clozapine, pimozone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' clozapine u pimozone. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' anormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-għoti flimkien ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi tal-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' derivattivi tal-ergotina li twassal għal tossiċità akuta tal-ergotina, li tinkludi vasospazmu u iskemija.
Mediċini li jaħdmu fuq il-motilità gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cisapride. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' aritmija serja kkaġunata minn din is-sustanza.
Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi		
Impedituri ta' HMG Co-A Reductase	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; b'hekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li tinkludi rabdomijolisi (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomiali (MTTP - <i>microsomal triglyceride transfer protein</i>)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur ta' PDE5	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikata biss meta jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH - <i>pulmonary arterial hypertension</i>). Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sildenafil. B'hekk, jiżdied il-potenzjal ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa hafna u sinkope). Għall-għoti flimkien ma' sildenafil lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4. u 4.5).

Mediċini sedattivi/ipnotiċi	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-halq u triazolam	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-halq u triazolam. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u depressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn is- sustanzi. (Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5).
--------------------------------	--	--

Tnaqqis fil-livell tal-prodott mediċinali ritonavir

Preparazzjonijiet mill- Hxejjex mediċinali	St. John's wort	Preparazzjonijiet tal-hxejjex li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minhabba riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).
---	-----------------	--

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku ma' impedituri tal-protease oħra. Għandhom jiġu kkunsidrati d-dettalji kollha tat-twissijiet u tal-prekawzjonijiet rilevanti għal dak l-impeditur tal-protease partikolari, u għalhekk l-SmPC ta' dak l-impeditur tal-protease partikolari għandu jiġi kkonsultat.

Ritonavir mhuwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra jistgħu jibqgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV-1. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Pazjenti b'kundizzjonijiet koeżistenti

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

F'każ ta' dijarea, huwa rakkomandat aktar monitoraġġ mis-soltu. Il-frekwenza relattivament għolja ta' dijarea waqt li jkun qiegħed jingħata t-trattament b'ritonavir tista' taffettwa l-assorbiment u l-effikaċja (minhabba inqas osservanza mill-pazjent) ta' ritonavir jew ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu qegħdin jittieħdu ma' ritonavir. Hafna rimettar u/jew dijarea persistenti assoċjati mal-użu ta' ritonavir jistgħu ukoll jikkompromettu l-funzjoni renali. F'każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment fil-funzjoni renali, huwa aħjar li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fit-telf ta' demm, inkluzi ematomi spontanji fil-ġilda u emartrozi, f'każ ta' pazjenti li jbatu minn emofilja tat-tip A u B li rċewew trattament b'impedituri tal-protease. F'ċerti pazjenti ingħata l-fattur VIII b'mod addizzjonali. F'aktar min-nofs il-każijiet li ġew irrappurtati, it-trattament bl-impedituri tal-protease tkompla, jew reggħa inbeda mill-ġdid fejn dan kien ġie imwaqqaf. Relazzjoni kawżali ġiet evokata, għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni ma ġiex iċċarat. Għalhekk pazjenti bl-emofilja għandhom jiġu infurmati bil-possibilità ta' żieda fit-telf ta' demm.

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm tista' sseħħ waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta mal-kontroll tal-marda u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwiya li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u l-glucose fid-demm, għandha ssir referenza għall-linji gwida stabbiliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Għandha tiġi kkunsidrata l-pankreatite f'każ li jsejnhu sintomi kliniċi (nawsja, rimettar, uġiġh addominali) jew anormalitajiet fil-valuri tal-laboratorju (bħal zieda fil-valuri ta' lipase jew amylase fis-serum) li huma assoċjati mal-pankreatite. Pazjenti li juru dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati, u t-terapija b'Norvir għandha jitwaqqaf f'każ li jkun hemm dijanjosi ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome Infjammatorja ta' Rikostituzzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immuni severa meta tinbeda terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*), tista' ssejnhu reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn ċitomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati kkawżati minn mikobatterja, u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u meta meħtieġ għandu jinbeda trattament.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li għaw f'sitwazzjoni ta' rikostituzzjoni immuni; madankollu, iż-żmien sal-bidu irrapurtat ivarja aktar u jista' jsejnhu ħafna xhur wara li jkun beda it-trattament.

Mard tal-Fwied

Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li jbatu minn mard mhux kumpensat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jbatu minn epatite B jew C kronika u li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kkombinata għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet epatiċi avversi li huma severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antiretrovirali konkomitanti għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott rilevanti ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li għandhom kundizzjoni ta' disfunzjoni tal-fwied li kienet teżisti qabel, inkluża epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjonijiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kkombinata u għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika normali. Jekk f'dawn il-pazjenti jkun hemm evidenza li l-mard tal-fwied mar għall-agħar, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament.

Mard Renali

Peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliewi, mhux mistenni tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem, f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali (ara wkoll sezzjoni 4.2).

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

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala kkawżata minn ħafna fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, soppressjoni immuni severa, indiċi tal-piż tal-ġisem għoli), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati f'pazjenti b'marda avvanzata ta' HIV u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh jew wegħat fil-ġogi, ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-movimenti.

Titwil tal-intervall PR

Ġie muri li f'xi individwi adulti f'saħħithom ritonavir jikkawża titwil mhux kbir mingħajr sintomi tal-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu ritonavir ġew irrappurtati każijiet rari ta' imblokk atriyoventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom anormalitajiet

eżistenti minn qabel fis-sistema tal-konduzzjoni jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, ritonavir għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Impedituri tal-protease tal-HIV mogħtija flimkien ma' ritonavir

Il-profil ta' interazzjonijiet ta' impedituri tal-protease tal-HIV, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jiddependu fuq l-impeditur tal-protease speċifiku li jkun ingħata flimkien ma' ritonavir.

Għal deskrizzjoni tal-mekkanizmi u mekkanizmi potenzjali li jikkontribwixxu għall-profil ta' interazzjonijiet tal-impedituri tal-protease, ara sezzjoni 4.5. Jekk jogħġbok dur ukoll l-SmPC għall-impeditur tal-protease partikolari li qiegħed jiġi miżjud l-effett tiegħu.

Tipranavir

L-għoti ta' tipranavir flimkien ma' 200 mg ta' ritonavir ġie assoċjat ma' rapporti ta' epatite klinika u dekompens epatiku, inkluż xi fatalitajiet. Attenzjoni speċjali għandha tingħata lil pazjenti li jbatu wkoll minn koinfezzjoni kronika tal-epatite B jew epatite C, minhabba li dawn il-pazjenti għandhom riskju akbar ta' epatotossicità.

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

Fosamprenavir

L-għoti ta' fosamprenavir flimkien ma' ritonavir b'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma' ġie evalwat klinikament. L-użu ta' doži oġġla ta' ritonavir jista' jbiddu l-profil tas-sigurtà tat-taħlita u għalhekk mhuwiex rakkomandat.

Atazanavir

L-għoti ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir b'doži akbar minn 100 mg darba kuljum ma' ġie evalwat klinikament. L-użu ta' doži oġġla ta' ritonavir jista' jbiddu l-profil tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardijaċi, iperbilirubinimja), u għalhekk mhuwiex rakkomandat. Tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum biss f'każijiet meta atazanavir flimkien ma' ritonavir jingħataw flimkien ma' efavirenz. F'dan il-każ, għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib. Għal aktar dettalji, irreferi għall-SmPC ta' atazanavir.

Prodotti mediċinali oħra mhux antiretrovirali mogħtija flimkien ma' ritonavir

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet segwenti għandhom jiġu kkunsidrati jekk ritonavir jintuża bħala sustanza 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 l-impeditur tal-protease partikolari għandhom jiġu kkunsidrati, u għalhekk sabiex jiġi determinat jekk l-informazzjoni t'hawn taht tapplikax jew le, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC, sezzjoni 4.4, għal dak l-impeditur tal-protease partikolari.

Impedituri ta' PDE5

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jingħataw sildenafil jew tadalafil għat-trattament tad-disfunzjoni erettili 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 (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu ta' sildenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).

Impedituri ta' HMG-CoA reductase

L-impedituri ta' HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A għall-metabolizmu, għalhekk l-użu ta' ritonavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin mhuwiex rakkomandat minħabba li hemm riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolisi. Għandu jkun hemm attenzjoni wkoll u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa 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 irrappurtat li kien hemm żieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta mogħti flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex ċar, iżda jista jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Għandhom jintużaw l-aktar dożi baxxi ta' atorvastatin jew rosuvastatin meta jiġu użati ma ritonavir mogħti biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali. Il-metabolizmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix minn CYP3A, u interazzjonijiet ma ritonavir mhumiex mistennija. Jekk ikun indikat trattament b'impeditur ta' HMG-CoA reductase, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

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

Digoxin

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta ritonavir jiġi preskritt lil persuni li jieħdu digoxin, għaliex it-teħid ta' ritonavir flimkien ma' digoxin huwa mistenni li jżid il-livelli ta' digoxin. Il-livelli oġġla ta' digoxin jistgħu jonqsu maż-żmien (ara sezzjoni 4.5).

F'każ ta' pazjenti li meta jinbada ritonavir ikunu diġà qegħdin jieħdu digoxin, id-doża ta' digoxin għandha titnaqqas għal nofs id-doża normali li jieħu l-pazjent, u wara li jinbdew jittieħdu ritonavir u digoxin flimkien, il-pazjent jeħtieġ li 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 jieħdu ritonavir. F'dan il-perjodu, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati b'aktar attenzjoni mis-soltu, b'aggustamenti fid-doża, skont il-bżonn, ibbażati fuq il-livelli kliniċi, elettrokardjografici u ta' digoxin li jinstabu.

Ethinyl estradiol

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

Glukokortikoidi

L-użu ta' ritonavir flimkien ma' fluticasone jew glukokortikoidi oħra li jiġu metabolizzati minn CYP3A4 mhuwiex rakkommandat, ħlief jekk il-benefiċju potenzjali tat-trattament huma akbar mir-riskju ta' effetti sistemiċi tal-kortikosteroidi, li jinkludu is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Trazodone

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta ritonavir jiġi preskritt lil pazjenti li jużaw trazodone. Trazodone huwa substrat ta' CYP3A4 u l-ghoti ta' ritonavir miegħu huwa mistenni li jżid il-livelli ta' trazodone. Reazzjonijiet avversi ta' nawsja, sturdament, pressjoni baxxa ħafna u sinkope ġew innotati fi studji ta' interazzjoni b'doża waħda f'voluntiera f'saħħithom (ara sezzjoni 4.5).

Rivaroxaban

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

Riociguat

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwiex rakkomandat minhabba ż-żieda potenzjali fl-esponiment ta' riociguat (ara sezzjoni 4.5).

Vorapaxar

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwiex rakkomandat minhabba ż-żieda potenzjali fl-esponiment ta' vorapaxar (ara sezzjoni 4.5).

Bedaquiline

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bhal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-esponiment għal bedaquiline li potenzjalment jista' jżid r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandha tiġi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, l-għoti ta' bedaquiline flimkien ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

Delamanid

L-għoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (ritonavir) jista' jżid l-esponiment għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat ma' titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti ta' delamanid flimkien ma' ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti hafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).

Żball fil-medikazzjoni

Attenzjoni speċjali għandha tingħata għall-kalkolu eżatt tad-doża ta' ritonavir, għat-traskrizzjoni tal-ordni tal-medikazzjoni, għall-informazzjoni dwar kif għandu jingħata l-prodott u struzzjonijiet tad-dożaġġ sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni u ta' doża baxxa. Dan huwa importanti speċjalment għat-trabi u t-tfal żgħar.

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

Ritonavir għandu affinità għolja għal diversi isoformi taċ-ċitokrom P450 (CYP) u jista' jimpedixxi l-ossidazzjoni skont l-ordni li ġejja: CYP3A4 > CYP2D6. L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodott mediċinali l-iehor, u dan jista' jżid jew itawwal l-effetti terapewtiċi u avversi tiegħu. Għal xi prodotti mediċinali partikolari (eż. alprazolam) l-effetti inibitorji ta' ritonavir fuq CYP3A4 jistgħu jonqsu maż-żmien. Ritonavir għandu wkoll affinità għolja għall-glikoproteina P u jista' jimpedixxi dan it-trasportatur. L-effett li ritonavir għandu li jimpedixxi (kemm ma', kif ukoll mingħajr impedituri ohra tal-*protease*) fuq l-attività ta' P-gp jista' jonqos maż-żmien (eż. digoxin u fexofenadine-ara t-tabella "L-Effetti ta' ritonavir fuq prodotti mediċinali li mhumix antiretrovirali" hawn taht). Ritonavir jista' jikkawża glukuronidazzjoni u ossidazzjoni permezz ta' CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19 u b'hekk iżid il-bijotrasformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn dawn il-passaġġi, u jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment sistemiku għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas l-effett terapewtiku jew iqassar il-perjodu tal-effett terapewtiku tagħhom.

Informazzjoni importanti dwar interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali meta ritonavir jiġi użat biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fl-SmPC tal-impeditur tal-*protease* li jingħata miegħu.

Prodotti Mediċinali li jaffetwaw il-livelli ta' ritonavir

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu mnaqqsa bl-użu fl-istess waqt ta' preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*). Dan huwa kkawżat mill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali permezz ta' St John's wort. Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort m'għandhomx jintużaw flimkien ma' ritonavir. Jekk pazjent diġà qiegħed jieħu St John's wort, St John's wort għandu jitwaqqaf u jekk huwa possibbli iċċekkja l-livelli

virali. Il-livelli ta' ritonavir jistgħu jiżdiedu mat-twaqqif ta' St John's wort. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' ritonavir. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament b'St John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu affettwati minn prodotti mediċinali speċifiċi li jingħataw flimkien ma' ritonavir (eż. phenytoin u rifampicin). Dawn l-interazzjonijiet huma mnizzla fit-tabelli tal-interazzjonijiet tal-mediċina hawn taħt.

Prodotti mediċinali li huma affettwati mill-użu ta' ritonavir

Interazzjonijiet bejn ritonavir u impedituri tal-protease, sustanzi antiretrovirali minbarra impedituri tal-protease u prodotti mediċinali oħra li mhumex antiretrovirali huma mnizzla fit-tabelli hawn taħt. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Interazzjonijiet tal-Prodott Mediċinali – Ritonavir ma' Impedituri tal-Protease					
Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Il-Prodott Mediċinali Studjat	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir	↑ 86%	↑ bi 11-il darba
			Atazanavir ¹	↑ b' darbtejn	↑ bi 3-7 darbiet
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' atazanavir. Provi kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 300 mg atazanavir darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f'pazjenti li għandhom esperjenza tat-trattament. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' atazanavir.					
Darunavir	600, doża waħda	100 q12h	Darunavir	↑ b'14 -il darba	
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' darunavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, darunavir għandu jingħata flimkien ma' ritonavir. Ma ġewx studjati doži ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' darunavir. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-SmPC ta' darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ bi 2.4 darbiet	↑ bi 11-il darba
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' amprenavir (minn fosamprenavir). Biex l-effett terapewtiku ta' fosamprenavir jiġi żgurat, fosamprenavir għandu jingħata ma' ritonavir. Provi 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 għall-SmPC ta' fosamprenavir.					

Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ² Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' indinavir. Għadhom ma ġewx determinati d-doži t-tajba ta' din il-kombinazzjoni fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja. B'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, jintlaħaq biss benefiċju minimu ta' żieda tal-effett farmakokinetiku medjata minn ritonavir. F'każijiet ta' teħid flimkien ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) u indinavir (800 mg darbtejn kuljum) għandha tiġi eżerċitata attenzjoni minħabba li r-riskju ta' ġebbla fil-kliwi jista' jżidied.					
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20sa39%	ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' nelfinavir. Għadhom ma ġewx determinati d-doži t-tajba ta' din il-kombinazzjoni fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja. B'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, jintlaħaq biss benefiċju minimu ta' żieda tal-effett farmakokinetiku medjata minn ritonavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑ bi 1 l-il darba ↓ 40%	↑ b'29 darba ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' tipranavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, tipranavir għandu jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir. M'għandhomx jintużaw ma' tipranavir doži ta' ritonavir ta' inqas minn 200 mg darbtejn kuljum għax dawn jistgħu jbiddu l-effikaċja tat-taħlita. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tipranavir.					
ND (<i>not determined</i>): Mhux determinat					
1. Ibbażat fuq <i>cross-study comparison</i> ma' 400 mg atazanavir darba kuljum waħdu.					
2. Ibbażat fuq <i>cross-study comparison</i> ma' 800 mg indanavir tliet darbiet kuljum waħdu.					

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali – Ritonavir ma' sustanzi antiretrovirali minbarra impedituri tal-protease

Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Il-Prodott Mediċinali Studjat	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 q12h	100 q12h	Maraviroc	↑161%	↑28%
Bħala riżultat ta' impediment ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' maraviroc. Maraviroc jista' jingħata flimkien ma' ritonavir biex iżid l-esponiment għal maraviroc. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-SmPC ta' maraviroc.					
Raltegravir	400 doża waħda ↓ 1%	100q12h	Raltegravir		↓ 16%
L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' raltegravir jwassal għal tnaqqis minimu fil-livelli ta' raltegravir					

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Antagonist ta' <i>Alpha</i> ₁ -Adrenoreceptor				
Alfuzosin	L-ghoti ta' ritonavir flimkien ma' alfuzosin x'aktarx li jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' alfuzosin, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Derivattivi tal-Amfetamina				
Amfetamina	Ritonavir b'doża bħala sustanza antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tal-amfetamina u d-derivattivi tagħha. Meta dawn il-mediċini jittiehdu flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			
Mediċini Analġesiċi				
Buprenorphine	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphine			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti ta' Glucuronide			↔	↔
Iż-żidiet fil-livelli fil-plażma ta' buprenorphine u l-metabolit attiv tiegħu ma kkaġunawx tibdil farmakodinamiku li hu klinikament sinifikanti f'popolazzjoni ta' pazjenti li jittolleraw l-opioid. Għaldaqstant, jista' jkun li ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jew ritonavir meta dawn it-tnejn ikunu ddożati flimkien. Meta ritonavir ikun użat flimkien ma' impeditur tal- <i>protease</i> ieħor u ma' buprenorphine, l-SmPC tal-impeditur tal- <i>protease</i> li jingħata miegħu għandu jkun rivedut għal informazzjoni speċifika dwar id-dożaġġ.				
Pethidine, propoxyphene	L-ghoti flimkien ta' ritonavir x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' norpethidine u propoxyphene, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir b'doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fentanyl. Meta fentanyl jittiehed flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (inkluż depressjoni respiratorja).			
Methadone ¹	5, doża waħda	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
	Minħabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni, jista' jkun hemm bżonn ta' zieda fid-doża ta' methadone meta dan jittiehed flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antriretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Tibdil fid-doża għandu jiġi kkunsidrat, abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent għat-terapija ta' methadone.			
Morfina	Minħabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni kkawżata mill-ġhoti flimkien ta' ritonavir b'doża bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, il-livelli tal-morfina jistgħu jonqsu.			
Mediċina kontra l-aġina				
Ranolazine	Minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżdiedu. L-ġhoti flimkien ma' ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Mediċini kontra l-arritmija				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	L-ġhoti flimkien ta' ritonavir x'aktarx li jwassal għal zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone u quinidine, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Digoxin	0.5 doża waħda IV 0.4 doża waħda orali	300 q12h, 3 ijiem 200 q12h, 13-il jum	↑ 86% ↑ 22%	MD ↔
	Din l-interazzjoni tista' tkun kkaġunata mill-modifikazzjoni tal-effluss ta' digoxin medjat mill-glikoproteina P minn ritonavir ddożat bħala sustanza 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).			
Mediċini kontra l-Ażżma				
Theophylline ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
	Minħabba l-induzzjoni ta' CYP1A2, jista' jkun hemm bżonn ta' doża akbar ta' theophylline meta dan jittiehed flimkien ma' ritronavir.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Sustanzi kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase

Afatinib	20 mg, doża waħda 40 mg, doża waħda 40 mg, doża waħda	200 q12h/1h qabel 200 q12h/ mogħti flimkien 200 q12h/6h wara	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Abemaciclib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni tal- Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP - <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>) u l-inibizzjoni akuta ta' P-gp minn ritonavir. L-ammont ta' žieda fl-AUC u C_{max} jiddependi mill-hin tal-ghoti ta' ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata waqt l-ghoti ta' afatinib ma' ritonavir (irreferi għall-SmPC ta' afatinib). Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib. Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-ghoti ta' abemaciclib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk dan l-ghoti flimkien ma' jistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-dożaġġ. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.			
Apalutamide	Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal ritonavir u telf potenzjali tar-rispons viroloġiku. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir li jwassal għall-potenzjal ta' avvenimenti avversi serji inkluż aċċessjoni. L-użu ta' ritonavir flimkien ma' apalutamide mhuwiex rakkomandat.			
Ceritinib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-ghoti ta' ceritinib ma' ritonavir. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-dożaġġ. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta dawn is-sustanzi jingħataw flimkien ma' ritonavir, b'konsegwenza li jkun hemm potenzjal ta' zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi.			
Encorafenib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT. L-għoti ta' encorafenib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa kkunsidrat akbar mir-riskju u ritonavir jehtieg li jintuża, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni 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, newtropenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isegħu avvenimenti bħal dawn.			
Ibrutinib	Il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jirriżulta f'riskju akbar ta' tossiċità inkluż riskju ta' sindrome ta' lisi tat-tumur. L-għoti ta' ibrutinib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa kkunsidrat akbar mir-riskju u ritonavir jehtieg li jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonitorja l-pazjent mill-qrib għal tossiċità.			
Neratinib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-użu ta' neratinib flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).			
Venetoclax	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jwassal għal riskju akbar ta' sindrome ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-fażi ta' zieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-fażi ta' zieda fid-doża u li qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta jintuża ma' inibituri f'saħħithom ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għall-istruzzjonijiet ta' dożaġġ).			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Dabigatran etexilate Edoxaban	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiġdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-gp minn ritonavir. Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm orali diretti (DOAC, <i>direct oral anticoagulants</i>) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma' ritonavir.			
Rivaroxaban	10, doża waħda	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp twassal għal żieda fil-livelli tal-plasma u l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux rakkomandat.			
Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiġdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir. L-ghoti ta' vorapaxar flimkien ma' ritonavir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, doża waħda	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Fil-waqt li l-effett farmakokinetiku innotat fuq S-warfarin meta dan ingħata 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 rakkomandat li meta warfarin jingħata flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, jiġu mmonitorjati il-parametri ta' kontra l-koagulazzjoni.			

Mediċini kontra l-Konvulżjonijiet

Carbamazepine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jiġi il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' carbamazepine. Meta carbamazepine jittiehed flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.
---------------	---

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jikkaguna l-ossidazzjoni permezz ta' CYP2C9 u glukuronidazzjoni, u għalhekk huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini kontra l-konvulżjonijiet. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli fis-serum ta' ritonavir.			
Mediċini kontra d-Depressjoni				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	X'aktarx li ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine jew sertraline. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			
Desipramine	100 doża waħda orali	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	L-AUC u C _{max} tal-metabolit 2-hydroxy ġew imnaqqsa b'15 u 67%, rispettivament. Huwa rakkomandat tnaqqis fid-dożaġġ ta' desipramine meta dan jittiehed ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali.			
Trazodone	50, doża waħda	200 q12h	↑ bi 2.4 darbiet	↑ 34%
	Meta jingħata ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' trazodone. Jekk trazodone jingħata flimkien ma' ritonavir, it-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni, b'trazodone jinbeda bl-inqas doża, u monitoraġġ għar-rispons kliniku u t-tollerabilità.			
Mediċini kontra l-gotta				
Colchicine	Meta jingħata flimkien ma' ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine huma mistennija li jiżdiedu. Ġew irrappurtati interazzjonijiet tal-mediċina li jistgħu jipperikolaw il-ħajja u oħrajn fatali, f'pazjenti ttrattati b'colchicine u ritonavir (inibizzjoni ta' CYP3A4 u P-gp) f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Irreferi wkoll għall-SmPC ta' colchicine.			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumix Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Antistamini				
Astemizole, terfenadine	L-ghoti flimkien ta’ ritonavir aktarx iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ astemizole u terfenadine, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Fexofenadine	Meta iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ritonavir jista jbidel l-effluss ta’ fexofenadine medjat mill-glikoproteina P. Maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, il-livelli miżjuda ta’ fexofenadine jistgħu jonqsu.			
Loratadine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ loratadine. Meta loratidine jingħata flimkien ma’ ritonavir huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi.			
Mediċini kontra l-infezzjonijiet				
Fusidic Acid	L-ghoti flimkien ta’ ritonavir x’aktarx iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma kemm ta’ fusidic acid kif ukoll ta’ ritonavir, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Rifabutin ¹	150 kuljum	500 q12h	↑ b’4 darbiet	↑ bi 2.5 darbiet
Metabolat 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin			↑ bi 38 darba	↑ b’16-il darba
	Jista’ jiġi indikat li d-doża ta’ rifabutin tiġi mnaqqsa għal 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa f’każ ta’ ċerti PIs meta jingħataw flimkien ma’ ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku. L-SmPC tal-impeditur tal-protease li jkun qed jingħata flimkien għandu jiġi kkonsultat għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi. Għandha tingħata konsiderazzjoni lil gwida uffiċjali dwar it-trattament adegwat tat-tuberkulozi f’pazjenti infettati bl-HIV.			
Rifampicin	Għalkemm rifampicin jista’ jinduċi il-metaboliżmu ta’ ritonavir, <i>data</i> limitata tindika, li meta doži għolja ta’ ritonavir (600 mg darbtejn kuljum) jingħataw flimkien ma’ rifampicin, l-effett addizzjonali li jinduċi ta’ 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 mhuwiex magħruf.			
Voriconazole				

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	L-ġħoti ta' voriconazole flimkien ma' ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jiġi evitat, hlief jekk l-istima tal-benefiċċju/riskju tal-pazjent tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.			
Atovaquone	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jinduċi glukuronidazzjoni, u għalhekk hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atovaquone. Meta atovaquone jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi.			
Bedaquiline	Studji ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhumiex disponibbli. Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda ta' bedaquiline u doži multipli ta' lopinavir/ritonavir, l-AUC ta' bedaquiline żdiedet bi 22%. Din iż-żieda hija probabli minhabba ritonavir u effett aktar evidenti jista' jiġi osservat waqt għoti flimkien fit-tul. Minhabba r-riskju ta' avvenimenti avversi relatati ma' bedaquiline, għoti flimkien għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, l-għoti ta' bedaquiline ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).			
Clarithromycin	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolat 14-OH clarithromycin			↓ 100%	↓ 99%
	Minhabba t-tieqa terapewtika kbira li għandu clarithromycin m'hemmx b'żonn ta' 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 iddożat bħala sustanza 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 tnehhija tal-kreatina ta' 30 sa 60 ml/min id-doża għandha tiġi mnaqqsa b'50%, għal pazjenti li għandhom tnehhija tal-kreatina ta' inqas minn 30 ml/min id-doża għandha tiġi mnaqqsa b'75%.			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Delamanid	Studji ta’ interazzjoni ma’ ritonavir biss mhumiex disponibbli. Fi studju ta’ interazzjoni tal-mediċina f’voluntiera f’saħħithom b’delamanid 100 mg darbtejn kuljum u lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata, l-esponiment għall-metabolit ta’ delamanid DM-6705 kien miżjud bi 30%. Minhabba r-riskju ta’ titwil ta’ QTc assoċjat ma’ DM 6705, jekk l-għoti ta’ delamanid flimkien ma’ ritonavir huwa kkunsidrat neċessarja, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti ħafna tal-ECG matul il-perjodu kollu tat-trattament b’delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta’ delamanid).			
Erythromycin, itraconazole	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ erythromycin u itraconazole. Meta erythromycin jew itraconazole jiġu użati flimkien ma’ ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Ketoconazole	200 kuljum	500 q12h	↑ bi 3.4 darbiet	↑ 55%
	Ritonavir jimpedixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP3A ta’ ketoconazole. Minhabba žieda fl-inċidenza ta’ reazzjonijiet avversi gastrointestinali u epatiċi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ ketoconazole meta dan jinghata flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku.			
Sulfamethoxazole/Trimethoprim ²	800/160, doża waħda	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	M’għandux ikun hemm bżonn ta’ tibdil fid-doża ta’ sulfamethoxazole/trimethoprim meta dan jinghata flimkien ma’ terapija b’ritonavir.			
Mediċini Antipsikotiċi/Newrolettici				
Clozapine, pimozide	L-għoti flimkien ta’ ritonavir x’aktarx iwassal għal žieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ clozapine jew pimozide, u għalhekk huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumix Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Haloperidol, risperidone, thioridazine	Ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali x’aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ haloperidol, risperidone u thioridazine. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali, huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.			
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta’ lurasidone huma mistennija li jiżdiedu. L-għoti flimkien ma’ lurasidone huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Quetiapine	Il-konċentrazzjonijiet ta’ quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba li ritonavir jinibixxi CYP3A. L-għoti ta’ ritonavir flimkien ma’ quetiapine huwa kontraindikata għax jista’ jżid it-tossicità relatata ma’ quetiapine (ara sezzjoni 4.3).			
Agonist ta’ β ₂ (li jahdem fit-tul)				
Salmeterol	Ritonavir jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk hi mistennija zieda kbira fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ salmeterol. Għalhekk, l-użu flimkien mhuwiex rakkomandat.			
Antagonisti tal-kanali tal-kalċju				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma’ ritonavir huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Antagonisti ta’ endothelin				
Bosentan	L-għoti ta’ bosentan flimkien ma’ ritonavir jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet massimi (C _{max}) ta’ bosentan fi stat fiss u l-erja ta’ taħt il-kurva (AUC - <i>area under the curve</i>).			
Riociguat	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A u l-inibizzjoni ta’ P-gp minn ritonavir. L-għoti flimkien ta’ riociguat ma’ ritonavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u irreferi għal SmPC ta’ riociguat)			
Derivattivi tal-Ergotina				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methyletergonovine	L-għoti flimkien ta’ ritonavir aktarx li jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ derivattivi tal-ergotina, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Mediċini li jahdmu fuq il-motilità gastrointestinali				
Cisapride	L-ghoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cisapride, u għalhekk huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Antivirali li Jaġixxi Direttament fuq HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni tal-glikoproteina P, BCRP u OATP1B minn ritonavir. L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' ritonavir mhux rakkomandat minhabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' żieda fl-esponiment għal glecaprevir.			
Impeditur tal-Protease ta' HCV				
Simeprevir	200 qd darbiet	100 q12h	↑b'7.2 darbiet	↑ b'4.7
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, Ritonavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir. Mhux rakkomandat li ritonavir jingħata flimkien ma' simeprevir.				
Impedituri ta' HMG Co-A Reductase				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	L-impedituri ta' HMG-CoA reductase li huma dipendenti ħafna fuq il-metaboliżmu b'CYP3A, bħal lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom żieda sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma meta dawn jingħataw flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Peress li żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin u simvastatin tista' tippredisponi lill-pazjenti għall-mijopatiji, inkluża rabdomijolisi, l-ghoti ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq CYP3A għall-metaboliżmu. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kienet irrappurtata żieda fl-esponiment għal rosuvastatin meta jingħata flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex ċar, iżda jista' jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Meta użat ma' ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali, għandhom jingħataw l-inqas dożi possibbli ta' atorvastatin jew rosuvastatin. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A, u mhumex mistennija interazzjonijiet ma' ritonavir. Pravastatin jew fluvastatin huwa rakkomandat f'każ li jkun indikat trattament b'impeditur ta' HMG-CoA reductase.			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumieq Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Kontraċettivi li fihom l-ormoni				
Ethinyl estradiol	50 µg doża waħda Minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ ethinyl estradiol, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta’ barriera jew metodi oħra ta’ kontraċezzjoni li ma fihomx ormoni meta dawn jiġu użati flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza 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).	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Mediċini Immunosoppressanti				
Cyclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ cyclosporine, tacrolimus jew everolimus. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma’ ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi				
Lomitapide	Impedituri ta’ CYP3A4 iżidu l-esponiment għal lomitapide, b’impedituri b’saħħithom ikabbru l-esponiment b’madwar 27 darba. Minhabba li ritonavir jimpedixxi CYP3A, il-konċentrazzjonijiet ta’ lomitapide huma mistennija li jiżdiedu. L-użu ta’ ritonavir flimkien ma’ lomitapide huwa kontraindikant (ara l-SmPC ta’ lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).			
Impedituri ta’ Phosphodiesterase (PDE5)				
Avanafil	50, doża waħda darbiet L-użu ta’ avanafil flimkien ma’ ritonavir huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).	600 q12h	↑ b’13-il darba	↑ b’2.4
Sildenafil	100, doża waħda darbiet L-użu ta’ sildenafil għat-trattament ta’ disfunzjoni erettili flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b’attenzjoni, u d-dożi ta’ sildenafil qatt m’għandhom jaqbu 25 mg fi 48 siegħa (ara ukoll sezzjoni 4.4). L-użu ta’ sildenafil flimkien ma’ ritonavir huwa kontraindikant f’pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).	500 q12h	↑ bi 11-il darba	↑ b’4 darbiet
Tadalafil	20, doża waħda	200 q12h	↑ 124%	↔

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
	L-użu ta' tadalafil għat-trattament ta' disfunzjoni erettili flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b'attenzjoni u b'doži mnaqqsa ta' mhux aktar minn 10 mg tadalafil kull 72 siegħa, u għandu jkun hemm monitoraġġ akbar għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).			
Vardenafil	5, doża waħda	600 q12h	↑ b'49 darba	↑ bi 13-il darba
	L-użu ta' vardenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).			

Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi

Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-ħalq u parenterali	L-ġhoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam u għalhekk huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Midazolam huwa metabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ġhoti tiegħu flimkien ma' ritonavir jista' jikkagħna żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni tal-prodotti mediċinali fir-rigward tal-ġhoti ta' ritonavir flimkien ma' benzodiazepines. Abbażi ta' <i>data</i> għal impedituri ta' CYP3A4 oħra, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam huma mistennija li jkunu oġġla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, ritonavir m'għandux jingħata ma' midazolam mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), u wieħed għandu joqghod attent meta ritonavir jingħata ma' midazolam parenterali. <i>Data</i> mill-użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease tissuggerixxi żieda possibbli ta' 3-4 darbiet aktar fil-livelli fil-plażma ta' midazolam. Jekk ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsehh f'unità ta' kura intensiva (ICU - <i>intensive care unit</i>) jew post simili li jassigura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ li jkun hemm depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsirat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.			
Triazolam	0.125 doża waħda 200, 4 doži	↑ > 20 darba	↑ 87%	L-ġhoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' triazolam, u għalhekk huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Pethidine	50, doża waħda orali	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit Norpethidine			↑ 47%	↑ 87%
L-użu ta' pethidine u ritonavir huwa kontraindikat minhabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit norpethidine, li għandu attività analġesika, kif ukoll attività stimulanti fuq is-sistema nervuża (CNS). Konċentrazzjoni għolja ta' norpethidine tista' żżid ir-riskju ta' effetti tas-CNS (eż. aċċessjonijiet), ara sezzjoni 4.3.				
Alprazolam	1, doża waħda	200 q12h, jumejn 500 q12h, 10 ijiem	↑ b'2.5 darbiet ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Il-metaboliżmu 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 granet meta alprazolam jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, qabel ma tiżviluppa l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' alprazolam.				
Buspirone	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' buspirone. Meta buspirone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			

Mediċini li jraqqdu

Zolpidem	5	200, 4 doži	↑ 28%	↑ 22%
Jekk issir monitoraġġ b'attenzjoni għall-effetti sedattivi eċċessivi, zolpidem u ritonavir jistgħu jingħataw flimkien.				

Waqfien mit-tipjip

Bupropion	150	100 q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓ 66%	↓ 62%

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Bupropion huwa primarjament metabolizzat minn 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-metabolizmu ta' bupropion. Mandankollu, peress li ritonavir intwera li jinibixxi CYP2B6 <i>in vitro</i>, id-doża rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. B'kuntrast mal-ġhoti ta' ritonavir għal-żmien twil, ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti ma bupropion wara ġhoti ta' doži baxxi ta' ritonavir għal perjodu qasir (200 mg darbtejn kuljum għal jumejn), li juri li t-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' bupropion jista' jidher diversi granet wara li jibda jingħata ritonavir miegħu.				

Sterojdi

Fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone miġbuda man-nifs, injettati jew applikati fl-immieher

Effetti tal-kortikosteroidi sistematiċi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali (fl-istudju t'hawn fuq gie nnotat li l-livelli ta' cortisol fil-plażma naqsu b'86%) ġew irrappurtati f'pazjenti li jieħdu ritonavir u fluticasone propionate meħud man-nifs jew applikat fl-immieher; jistgħu jirriżultaw effetti simili b'kortikosteroidi oħra metabolizzati minn CYP3A eż., budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' ritonavir iddożat b'hala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku u dawn il-glukokortikoidi, mhuwiex rakkomandat, hlief jekk il-benefiċju potenzjali tat-trattament ikun jizboq ir-riskju tal-effetti sistematiċi tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoid u jsir monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistematiċi, jew jingħata glukokortikoid ieħor minflok, li mhuwiex substrat ta' CYP3A4 (eż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, jista' jkun meħtieġ tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal.

Dexamethasone

Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew b'hala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dexamethasone. Meta dexamethasone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.

Prednisolone

20

200 q12h

↑ 28%

↑ 9%

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Meta prednisolone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi. L-AUC tal-metabolit prednisolone żdiedet b'37 u 28% wara 4 u 14-il ġurnata b'ritonavir, rispettivament.

Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormon tat-tirojde

Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. L-ormon li jistimula t-tirojde (TSH - <i>thyroid-stimulating hormone</i>) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jinbeda u/jew jintemm it-trattament b'ritonavir. ND (<i>not determined</i>): Mhux determinat 1. Ibbażat fuq paragun ta' grupp parallel. 2. Sulfamethoxazole ingħata ma' trimethoprim.			
---------------	---	--	--	--

Avvenimenti kardijaċi u newroloġiċi ġew irrappurtati meta ritonavir ingħata flimkien ma' disopyramide, mexiletine jew nefazodone. Il-possibilità ta' interazzjoni mal-prodott mediċinali ma' tistax tiġi eskluża.

Mal-interazzjonijiet imnizzla hawn fuq, peress li ritonavir jintrabat hafna mal-proteini, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' zieda ta' effetti terapewtiċi u tossiċi minhabba l-ispostament tal-irbit mal-proteini ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

Informazzjoni importanti dwar interazzjonijiet ma prodotti mediċinali meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fl-SmPC tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir.

Impedituri tal-pompa tal-protoni u antagonisti tar-riċetturi H₂

L-impedituri tal-pompa tal-protoni u antagonisti tar-riċetturi H₂ (eż. omeprazole jew ranitidine) jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' impedituri tal-protease li jingħataw flimkien magħhom. Għal informazzjoni speċifika dwar l-impatt tal-ġħoti flimkien ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu, irreferi għall-SmPC tal-impeditur tal-protease li jkun qed jingħata flimkien magħhom. Skont studji li saru dwar l-interazzjoni mal-impedituri tal-protease li huma msahha b'ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), l-ġħoti flimkien ta' omeprazole jew ranitidine, minkejja li jkun hemm bidla żgħira fl-esponiment (madwar 6 - 18%), ma jbidlilx l-effikaċja ta' ritonavir b'mod sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir (6100 twelid ħaj) ta' nisa tqal ġew esposti għal ritonavir waqt it-tqala; minn dawn, 2800 twelid ħaj kienu esposti waqt l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Fil-biċċa l-kbira, din id-*data* tirreferi għal esponimenti fejn ritonavir kien użat fit-terapija kkombinata, u mhux b'dożi terapewtiċi ta' ritonavir, imma b'dożi iżgħar biex iżid l-effett farmakokinetiku għal PIs oħra. Din id-*data* ma tindika l-ebda zieda fir-rata ta' difetti tat-twelid meta mqabbla ma' rati osservati f'sistemi ta' sorveljanza ta' difetti

tat-twelid ibbażati fuq il-poplazzjoni. *Data* mill-annimali uriet effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Norvir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Ritonavir jinteraġixxi hażin ma' kontraċettivi orali (OCs - *oral contraceptives*). Għalhekk, waqt it-trattament, għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni ieħor, li hu effettiv u sikur.

Treddiġh

Data limitata ppubblikata tirrapporta li ritonavir huwa preżenti fil-ħalib tal-bniedem.

M'hemmx informazzjoni dwar l-effetti ta' ritonavir fuq it-trabi li qed jitreddgħu jew dwar l-effetti tal-medicina fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta' (1) trasmissjoni tal-HIV (fi trabi li huma HIV negattivi), (2) żvilupp ta' rezistenza virali (fi trabi li huma HIV pożittivi) u (3) reazzjonijiet avversi serji fi trabi mreddgħa, nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx iredgħu lit-trabi tagħhom jekk ikunu qed jirċievu Norvir.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* mill-bniedem dwar l-effett ta' ritonavir fuq il-fertilità. Studji fl-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara ta' ritonavir fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-isturdament huwa effett mhux mixtieq magħruf li għandu jiġi kkunsidrat meta wiehed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' ritonavir mogħti biex iżid l-effett farmakokinetiku jiddependu fuq l-impeditur tal-protease speċifiku li jingħata miegħu. Għal informazzjoni fuq reazzjonijiet avversi irreferi għall-SmPC tal-impeditur tal-protease speċifiku li jingħata ma' ritonavir.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti minn provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'mod frekwenti fost pazjenti li jirċievu ritonavir biss jew ritonavir flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra kienu disturbi gastrointestinali (li jinkludu dijarea, nawsja, 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 irrappurtati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin b'relazzjoni possibbli jew probabbli ma' ritonavir, u li huma ta' intensità minn moderata sa severa. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati f'ordni li tibda mill-aktar effetti serji u tispicċa fl-inqas effetti serji: komuni hafna ($\leq 1/10$); komuni ($\leq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\leq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\leq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Avvenimenti nnotati bħala li għandhom frekwenza mhux magħrufa ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti fi studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq		
Klassi tas-Sistemi u tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fin-newtrofili, żieda fl-eosinofili, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Żieda fin-newtrofili
Disturbi fis-sistema immuni	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, deidratazzjoni (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' rqađ, ansjetà, konfużjoni, disturb fl-attenzjoni, sinkope, aċċessjoni
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, kesħa periferali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna	Faringite, uġiġħ fil-ħalq u l-faringi, sogħla
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Uġiġħ addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel), nawwsja, dijarea (li tinkludi dijarea severa bi żbilanċ fl-elettroliti), rimettar, dispepsja
	Komuni	Anoressija, gass fl-istonku, ulċera fil-ħalq, emorraġija gastrointestinali, marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite (li tinkludi żieda fl-AST, ALT, GGT), żieda fil-bilirubina fid-demm (li tinkludi suffeġra)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Ħakk, raxx (li jinkludi daww tat-tip eritematuż u makulopapulari)
	Komuni	Akne
	Rari	Sindrome <i>Stevens Johnson</i> , Nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Artralġja u uġiġħ fid-dahar
	Komuni	Mijosite, rabdomijolisi, uġiġħ fil-muskoli/żieda fis-CPK

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Żieda fl-awrina, indeboliment renali (eż. oligurja, żieda fil-krejinina)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza renali akuta
	Mhux magħruf	Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Mestrwazzjoni esagerata
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja li tinkludi astenja, fwawar, thoss is-sħana
	Komuni	Deni, tnaqqis fil-piż
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fl- <i>amylase</i> , tnaqqis fit-thyroxin ħieles u totali
	Mhux komuni	Żieda fil-glucose, żieda fil-magnesium, żieda fl-alkaline phosphatase

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fit-*transaminase* tal-fwied ta' aktar minn ħames darbiet oġġla mil-limitu ta' fuq tan-normal, epatite klinika, u suffeġra seħħew f'pazjenti li jirċievu ritonavir waħdu jew flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Parametri metabolici

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

F'pazjenti infettati bl-HIV li fil-bidu tat-terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*) ikollhom defiċjenza immuni severa, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll; madankollu, iż-żmien sal-bidu irrapportat iwarja aktar u jista' jseħħ ħafna xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pankreatite ġiet osservata f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu terapija b'ritonavir, inkluż dawk li żviluppaw ipertrigliceridemija. F'xi każijiet ġew osservati mwiet. Pazjenti b'marda tal-HIV fi stadju avanzat jistgħu jkunu f'riskju ta' trigliceridi elevati u pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju magħrufa, b'marda tal-HIV fi stat avanzat jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*). Il-frekwenza ta' dan mhix magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-profil tas-sigurtà ta' Norvir fit-tfal b'età minn sentejn 'il fuq huwa simili għal dak osservat 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 mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

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

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

Immaniġġjar

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' ritonavir. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' ritonavir għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ, li jinkludu monitoraġġ ta' sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minhabba l-karatteristika ta' solubilità u l-possibbiltà ta' eliminazzjoni transintestinali, huwa propost li l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva tista' tinvolvi ħasil tal-istonku u l-ghoti ta' faħam attivati. Peress li ritonavir huwa metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied u jintrabat ħafna mal-proteini, probabilmint id-dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija sinifikanti tal-medicina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għall-użu sistemiku, impedituri tal-protease Kodiċi ATC: J05AE03

Iż-żieda fl-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir hija bbażata fuq l-attività tiegħu bħala impeditur potenti tal-metaboliżmu medjat minn CYP3A. L-ammont ta' żieda huwa relatat mal-passaġġ metaboliku tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir u mal-impatt li għandu l-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir fuq il-metaboliżmu ta' ritonavir. L-impediment massimu tal-metaboliżmu tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir jintlaħaq l-aktar komuni b'doži ta' ritonavir ta' 100 mg sa 200 mg kuljum, u dan jiddependi fuq l-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir.

Ritonavir huwa impeditur peptidomimetiku attiv mill-ħalq ta' aspartyl proteases ta' HIV-1 u HIV-2. L-impediment tal-protease tal-HIV tirrendi l-enzima inkapaċi li tipproċessa l-prekursur tal-poliproteina *gag-pol* u jwassal għall-produzzjoni ta' partiċelli tal-HIV b'morfologija immatura, li ma jkunux kapaċi jibdew ċriki godda ta' infezzjoni. Ritonavir għandu affinità selettiva għall-protease tal-HIV u l-attività inibitorja kontra aspartyl proteases fil-bniedem hija żgħira.

Għal aktar informazzjoni fuq l-effett ta' ritonavir fuq il-metaboliżmu tal-impeditur tal-protease li jingħata miegħu, ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC tal-impedituri tal-protease partikolari li jkunu ngħataw ma' ritonavir.

Effetti fuq l-Elettrokardjogramm

L-intervall QTcF gie evalwat fi studju *crossover, randomised*, ikkontrollat bi placebo u b'sustanza attiva (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) li sar fuq 45 adult f'saħħtu, fejn f'Ġurnata 3, gie mkejjejl 10 darbiet fi 12-il siegħa. Id-differenza medja massima (95% *upper confidence bound*) fil-QTcF mill-placebo kienet ta' 5.5 (7.6) meta ingħatat doża ta' 400 mg ritonavir darbtejn kuljum. L-esponiment għal ritonavir f'Ġurnata 3 kien bejn wiehied u iehor 1.5 darbiet aktar għoli minn dak osservat meta ngħatat doża ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-ebda individwu ma kellu żieda fil-QTcF ta' ≥ 60 msec

mil-linja bażi jew intervall QTcF oġġla mill-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'individwi li kienu qegħdin jirċievu ritonavir. Fl-intervall ta' 12-il siegħa wara li nġhatat 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 imblokk tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Reżistenza

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

Tnaqqis fl-attività antiretrovirali ta' ritonavir huwa primarjament assoċjat mal-mutazzjonijiet tal-protease V82A/F/T/S u I84V. L-akkumulazzjoni ta' mutazzjonijiet oħra fil-gene tal-protease (inkluż fil-pożizzjonijiet 20, 33, 36, 46, 54, 71, u 90) tista' tikkontribwixxi wkoll għar-reżistenza għal ritonavir. B'mod ġenerali, hekk kif jakkumulaw mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal ritonavir, is-suxxettibilità biex jingħaḥu PIs oħra tista' tonqos minhabba *cross-resistance*. Għal informazzjoni speċifika dwar mutazzjonijiet tal-protease assoċjati ma' rispons imnaqqas għal dawn is-sustanzi, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC ta' impedituri tal-protease oħra jew aġġornamenti uffiċjali li jsiru kontinwament.

Data klinika farmakodinamika

Fil-bidu ritonavir kien żviluppat u approvat b'doża massima ta' kuljum ta' 1 200 mg kuljum bħala sustanza antiretrovirali awtonoma. Il-linji gwida attwali tat-trattament jirrakkomandaw l-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku ta' impedituri oħra tal-protease f'dożi ta' kuljum aktar baxxi, u jintuża l-aktar komuni f'dożi ta' 100 sa 200 mg/jum. L-SmPCs tal-inibituri tal-protease mogħtija miegħu jiddeskrivu l-iżvilupp kliniku għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku.

Użu fl-Adulti

Studju kkontrollat komplut fl-1996 li sar b'ritonavir bħala terapija addizzjonali f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li kienu ttrattati b'mod estensiv minn qabel b'analogi ta' nucleoside u b'għadd ta' ċelluli CD4 fil-linja bażi ta' ≤ 100 ċellula/ μ l, wera tnaqqis fil-mortalità u fl-avvenimenti li jiddefinixxu l-AIDS. Il-medja tat-tibdil medju mill-linja bażi għal-livelli ta' RNA ta' HIV fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa kienet 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 nucleosides użati b'mod frekwenti f'dan l-istudju kienu zidovudine, stavudine, didanosine u zalcitabine.

Fi studju komplut fl-1996 li fih ħadu sehem pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stadju inqas avanzat (CD4 200-500 ċellula/ μ l) li ma kinux ingħataw terapija antiretrovirali qabel, ritonavir flimkien ma' zidovudine jew waħdu naqqas it-tagħbija virali fil-plażma u żied l-għadd ta' ċelluli CD4. Il-medja tat-tibdil medju mil-linja bażi għal-livelli ta' RNA ta' HIV fuq perjodu ta' 48 ġimgħa kienet 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 minhabba l-possibbiltà tal-iżvilupp ta' reżistenza kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova *open label* kompluta fl-1998 fi tfal klinikament stabbli infettati bl-HIV, kien hemm, wara trattament ta' 48 ġimgħa, differenza sinifikanti ($p = 0.03$) fil-livelli traċċabbli ta' RNA favur kors ta' dożaġġ triplu (ritonavir, zidovudine u lamivudine).

Fi studju komplut fl-2003, 50 tifel u tifla ta' età minn 4 ġimgħat sa sentejn li kienu infettati b'HIV-1 u li qatt ma kienu ħadu impedituri tal-protease u lamivudine qabel irċewew 350 jew 450 mg/m² ritonavir kull 12-il siegħa mogħti flimkien ma' 160 mg/m² zidovudine kull 8 siegħat u 4 mg/kg lamivudine kull 12-il siegħa. Fl-analiżi tal-intenzjoni biex jiġu ttrattati, 72% u 36% tal-pazjenti laħqu tnaqqis fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' ≤ 400 kopja/ml f'Ġimgħa 16 u 104, rispettivament. Ir-rispons kien simili fiż-żewġ korsijiet ta' dożaġġ u matul l-etajiet tal-pazjenti.

Fi studju komplut fl-2000, 76 tifel u tifla ta' età minn 6 xhur sa 12-il sena, li kienu infettati b'HIV-1 u li qatt ma kienu ħadu impedituri tal-protease u lamivudine u/jew stavudine qabel irċewew ritonavir 350 or 450 mg/m² kull 12-il siegħa mogħtija ma' lamivudine u stavudine. Fl-analiżi tal-intenzjoni biex jiġu ttrattati, 50% u 57% tal-pazjenti fil-gruppi b'doża ta' 350 and 450 mg/m² rispettivament, laħqu tnaqqis fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' ≥ 400 kopja/ml f'Ġimgħa 48.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

M'hemm l-ebda formulazzjoni parenterali ta' ritonavir, għalhekk l-ammont ta' kemm ritonavir jiġi assorbit u l-bijodisponibilità assoluta għadhom ma ġewx determinati. Il-farmakokinetika ta' ritonavir matul korsijiet ta' doži mutipli ġiet studjata f'pazjenti adulti voluntiera infettati bl-HIV li ma kinux sajma. Wara l-ġhoti ta' doži mutipli l-akkumulazzjoni ta' ritonavir hija f'it inqas minn dik imbassra għal doża waħda, u dan minhabba żieda fit-tneħħija apparenti (CI/F) relatata mal-ħin u mad-doża. Il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' ritonavir jonqsu maaż-żmien, possibilmint minhabba induzzjoni tal-enzimi, imma deħru jistabilizzaw ruħhom wara ġimagħtejn. Ma' żieda fid-doża, il-ħin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (T_{max}) baqa' l-istess, ta' bejn wieħed u ieħor 4 sigħat. Il-medja tat-tneħħija permezz tal-kliewi kienet ta' inqas minn 0.1 l/siegħa, u baqgħet relattivament kostanti matul il-firxa tad-dożaġġ.

Il-parametri farmakokinetiċi osservati b'diversi skemi ta' dożaġġ ta' ritonavir waħdu huma murija fit-tabella t'hawn taħt.

	Kors ta' Dożaġġ ta' Ritonavir			
	100 mg darba kuljum	100 mg darbtejn kuljum ¹	200 mg darba kuljum	200 mg darbtejn kuljum
C _{max} (µg/ml)	0.84 ± 0.39	0.89	3.4 ± 1.3	4.5 ± 1.3
C _{trough} (µg/ml)	0.08 ± 0.04	0.22	0.16 ± 0.10	0.6 ± 0.2
AUC _{12 jew 24} (µg•siegħa/ml)	6.6 ± 2.4	6.2	20.0 ± 5.6	21.92 ± 6.48
t _{1/2} (siegħa)	~5	~5	~4	~8
CI/F (L/siegħa)	17.2 ± 6.6	16.1	10.8 ± 3.1	10.0 ± 3.2

¹ Valuri espressi bħala medji ġeometriċi. Nota: ritonavir ingħata wara ikla għall-korsijiet ta' dożaġġ elenkati kollha.

L-interazzjoni farmakokinetika bejn ritonavir u indinavir ġiet evalwata f'5 gruppi ta' voluntiera adulti f'saħħithom fi studju *open label, randomised* u ta' ħafna doži. Fi stat fiss, ritonavir żied il-konċentrazzjonijiet ta' indinavir fil-plażma bl-erja taħt il-kurva (AUC - *area under the curve*) tiżdied sa 475% u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) tiżdied sa 110%.

Fi studju biex tiġi evalwata l-interazzjoni farmakokinetika bejn ritonavir u saquinavir f'voluntiera f'saħħithom f'6 gruppi ta' studju *crossover* b'doża waħda, l-ġhoti flimkien ta' ritonavir u saquinavir irriżulta f'żieda ta' > 50 darba fl-AUC u żieda ta' 22 darba fis-C_{max} ta' saquinavir.

Effetti tal-ikel fuq l-assorbiment mill-halq

Għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' trab għal suspensjoni orali ta' ritonavir ma' ikla b'ammont moderat ta' xaħam (617 kcal, 29% tal-kaloriji mix-xaħam) kien assoċjat ma' tnaqqis medju ta' 23 u 39% fl-AUC_{inf} u C_{max} ta' ritonavir rispettivament, imqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm. Għoti flimkien ma' ikla b'hafna xaħam (917 kcal, 60% tal-kaloriji mix-xaħam) kien assoċjat ma' tnaqqis medju ta' 32 u 49% fl-AUC_{inf} u C_{max} ta' ritonavir rispettivament, imqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm.

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_{B/F}) ta' ritonavir huwa bejn wieħed u ieħor 20 – 40 l wara doża waħda ta' 600 mg. L-irbit ta' ritonavir mal-proteini fil-plażma tal-bniedem huwa ta' bejn wieħed u ieħor 98-99% u huwa kostanti tul il-medda ta' konċentrazzjoni ta' 1.0 - 100 µg/ml. Ritonavir jintrabat b'affinitajiet komparabbli, kemm ma' alpha 1-acid glycoprotein (AAG) uman, kif ukoll mal-albumina tas-serum tal-bniedem (HAS - *human serum albumin*).

Studji dwar id-distribuzzjoni fit-tessuti b'ritonavir ittikkettat b'¹⁴C li saru fuq il-firien, urew li l-fwied, l-adrenali, il-frixa, il-kliewi u t-tirojde kellhom l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' ritonavir.

Proporzjonijiet tat-tessuti għall-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 1 imkejjla fil-glandoli limfatiċi tal-firien jindikaw li ritonavir jinfirex fit-tessuti limfatiċi. Ritonavir jippenetra minimament fil-moħħ.

Bijotrasformazzjoni

Għe innutat li ritonavir huwa metabolizzat b'mod estensiv mis-sistema taċ-ċitokrom P450 tal-fwied, primarjament mill-familja tal-izozima CYP3A, u b'mod inqas mill-isoforma CYP2D6. Studji fuq l-annimali, 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 tal-ossidazzjoni isopropylthiazole (M-2) huwa l-metabolit prinċipali u għandhu attività antivirali simili għal dik tal-medicina originali. Iżda l-AUC tal-metabolit M-2 kienet bejn wieħed u ieħor 3% tal-AUC tal-medicina originali.

Doži baxxi ta' ritonavir urew effetti profondi fuq il-farmakokinetika ta' impedituri oħra tal-protease (u prodotti oħra metabolizzati minn CYP3A4), u impedituri oħra tal-protease jistgħu jinfluenzaw il-farmakokinetika ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Studji fuq il-bniedem li saru b'ritonavir radjutikkettat urew li l-eliminazzjoni ta' ritonavir saret prinċipalment permezz tas-sistema epatobiljari: bejn wieħed u ieħor 86% tar-radjutikkettar kien irkuprat mill-ippurgar, li parti minnu hu mistenni li jkun ritonavir li ma jkunx ġie assorbit. F'dawn l-istudji ma ġiex misjub li l-eliminazzjoni permezz tal-kliewi hija r-rotta prinċipali għall-eliminazzjoni ta' ritonavir. Dan kien konsistenti ma' dak li ġie osservat fi studju fuq l-annimali.

Populazzjonijiet Speċjali

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

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied

Wara l-għoti ta' doži multipli ta' ritonavir lil voluntiera f'saħħithom (500 mg darbtejn kuljum) u lil individwi b'indeboliment tal-fwied li jvarja minn ħafif sa moderat (*Child Pugh* Klassi A u B, 400 mg darbtejn kuljum), l-esponiment għal ritonavir wara normalizzazzjoni tad-doża ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi.

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ritonavir ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, peress li t-tneħħija ta' ritonavir permezz tal-kliwi hija żgħira ħafna, mhux mistenni tibdil fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'indeboliment renali.

Pazjenti pedjatriċi

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal infettati bl-HIV b'età ta' iżjed minn sentejn, li kienu qegħdin jirċievu dożi li jvarjaw minn 250 mg/m² darbtejn kuljum sa 400 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet ta' ritonavir li ntlahqu f'pazjenti pedjatriċi wara doża ta' 350 sa 400 mg/m² darbtejn kuljum kienu komparabbli ma' dawk li ntlahqu f'adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wiehded u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Matul il-gruppi ta' doża differenti it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (cl/F/m²) kienet bejn wiehded u ieħor 1.5 sa 1.7 darbiet aktar mgħaġġla f'pazjenti pedjatriċi li kellhom iżjed minn sentejn, milli f'individwi adulti.

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV, li kienu qegħdin jirċievu dożi li jvarjaw minn 350 sa 450 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet ta' ritonavir f'dan l-istudju kienu jvarjaw ħafna, u b'xi mod, kienu inqas minn dawk li ntlahqu mill-adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wiehded u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Matul il-gruppi ta' doża differenti, it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (cl/F/m²) naqqset mal-età, b'valuri medjana ta' 9.0 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' inqas minn 3 xhur, 7.8 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' bejn 3 xhur u 6 xhur u 4.4 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' bejn 6 xhur u 24 xahar.

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

Studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fl-annimali identifikaw l-organi ewlenin fil-mira bħala l-fwied, ir-retina, l-glandola tat-tirojde u l-kilwa. Tibdil fil-fwied kien jinvolvi elementi epatoċellulari, biljarji u fagoċitiċi u kien akkompanjat minn żidiet fl-enzimi epatiċi. Iperplasija tal-epitelju tal-pigment tar-retina (RPE - *retinal pigment epithelium*) u deġenerazzjoni tar-retina ġew osservati fl-istudji kollha li saru b'ritonavir fuq annimali gerriema, iżda ma ġewx innutati fil-klieb. Evidenza ultrastrutturali tissuggerixxi li dan it-tibdil fir-retina jista' jkun sekondarju għall-fosfolipidosi. Madankollu provi kliniċi ma' żvelaw l-ebda evidenza ta' tibdil fl-għajnejn fil-bniedem ikkawżat mill-prodott mediċinali. Kull tibdil fit-tirojde ġie imreġġa' lura wara li twaqqaf ta' ritonavir. Investigazzjonijiet kliniċi fuq il-bniedem ma' żvelaw l-ebda tibdil klinikament sinifikanti f'testijiet dwar il-funzjoni tat-tirojde. Tibdil fil-kliwi, inkluża deġenerazzjoni tubulari, infjammazzjoni kronika u proteina fl-awrina ġew innutati fil-firien, u huma kkunsidrati bħala li jistgħu jiġu attribwiti għall-marda spontanja relatata mal-ispeċi. Barra minn dan, fi provi kliniċi ma' ġew innutati l-ebda anormalitajiet sinifikanti b'mod kliniku fil-kliwi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp osservat fil-firien (mewt tal-embriju, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u ttardjar tal-ossifikazzjoni u tibdil vixxerali, li jinkludi ttardjar fl-inżul tat-testikoli fil-borża) seħħ fil-biċċa l-kbira b'dożaġġ tossiku għall-omm. Effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-fniek (mewt tal-embriju, tnaqqis fin-numru ta' frieh u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu) seħħ b'dożaġġ tossiku għall-omm.

F'serje shiħa ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluża l-analiżi ta' mutazzjoni betterika bl-lura ta' *Ames* bl-użu ta' *S. typhimurium* u *E. coli*, l-analiżi tal-linfoma fil-ġurdien, it-test tal-mikronukleju fil-ġurdien u analiżi ta' aberrazzjoni fil-kromożomi f'linfoċiti umani, ma' ġiex misjub li ritonavir huwa mutageniku jew klastogeniku.

Studji fit-tul dwar ir-riskju ta' kanċer ta' ritonavir fil-ġrieden u l-firien żvelaw potenzjal tumorigeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda huma kkunsidrati bħala ta' mingħajr rilevanza għall-bniedem.

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Copovidone
Sorbitan laurate
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Wara li jithallat ma' ikel jew likwidu kif deskritt fis-sezzjoni 4.2: ikkonsma fi żmien sagħtejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura taħt 30 °C.

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

Qartas tal-fojl tal-polyethylene/aluminium/polyethylene terephthalate. 30 qratas f'kull kartuna. Ippakjati ma' tazza tat-taħlit u żewġ siringi ta' 10 ml għal dożaġġ orali li huma kkalibrati.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' Norvir trab għal-suspensjoni orali, rreferi l-pazjent jew il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent għall-Fuljett ta' Tagħrif, sezzjoni 3.

Għoti mal-ikel

- Il-kontenut kollu ta' kull qartas għandu jiġi mferra', fuq ammont żgħir ta' ikel artab (eż. zalza tat-tuffieħ jew pudina tal-vanilla). L-ikel artab imħallat għandu jiġi mgħoti kollu fi żmien sagħtejn.

Għoti ma' likwidu

Il-kontenut kollu ta' kull qartas għandu jiġi sospiż f'9.4 mL ta' likwidu (ilma, ħalib taċ-ċikkulata jew formula tat-trabi) li jagħti konċentrazzjoni finali ta' 10 mg kull mL. Il-pazjent/il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex isegwu d-direzzjonijiet t'hawn taħt:

- Is-siringa għal dożaġġ orali u t-tazza tat-taħlit għandhom jinhaslu b' ilma shun u bis-sapun tal-platti, imbagħad jitlaħalhu u jithallew jinxfu b' mod naturali qabel l-ewwel użu.
- Igbed 9.4 mL ta' likwidu bl-użu tas-siringa għal dożaġġ orali pprovduta, neħhi il-bżieža, u ttrasferixxi l-likwidu għat-tazza tat-taħlit. Il-kejl kollu għandu jsir f' mL bl-użu tas-siringa.
- Ferra l-kontenut kollu ta' qartas wiehed (100 mg) fit-tazza tat-taħlit.
- Għalaq l-għatu u ħawwad b' mod qawwi għal mill-inqas 90 sekonda sakemm ċ-ċapep kollha jinħallu.
- Ħalli l-likwidu joqgħod għal 10 minuti sabiex il-maġġoranza tal-bżieža jisparixxu.
- Uża s-siringa għal dożaġġ orali pprovduta biex tkejjel u tagħti l-volum ta' mL preskritt (ara sezzjoni 4.2). Kun żgur li tneħhi l-bżieža qabel tingħata d-doża.
- Ladarba t-trab jithallat, is-suspensjoni ppreparata għandha tintuża fi żmien sagħtejn.
- Armi kwalunkwe tahlita li tibqa' fit-tazza tat-taħlit.
- Is-siringa għal dożaġġ orali u t-tazza tat-taħlit għandhom jitnaddfu mal-ewwel b' ilma shun u bis-sapun tal-platti wara l-użu.
- Jekk is-siringa tinqasam jew issir diffiċli biex tintuża, is-siringa għandha tintrema u tintuża waħda ġdida.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Awwissu 1996
Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta' Awwissu 2006

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ritonavir.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Bajda, ovali, b'“NK” imnaqqxa fiha fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ritonavir huwa indikat biex iżid l-effett farmakokinetiku tal-impedituri tal-protease mogħtija flimkien bħala parti mit-terapija antiretrovirali kkombinata f'pazjenti infettati bil-virus tal-immunodeficienza uman-1 (HIV-1 - *human immunodeficiency virus-1*) (adulti u tfal minn sentejn 'il fuq) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ritonavir għandu jiġi preskritt minn tobba li għandhom esperjenza fit-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.

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

Il-pilloli miksija b'rita Norvir għandhom jinbelghu shaħ u m'għandhomx jiġu mimghuda, miksura jew mghaffġa.

Pożoloġija

Meta ritonavir jiġi użat ma impedituri tal-protease oħra biex iżid l-effett farmakokinetiku, għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi (SmPC – *Summary of Product Characteristics*) tal-impeditur tal-protease partikolari.

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

Adulti

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

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

Lopinavir ko-formulat ma' 400 mg/100 mg jew 800 mg/200 mg ritonavir (lopinavir/ritonavir).

500 mg tipranavir darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum. Tipranavir flimkien ma' ritonavir m'għandhomx jintużaw f'pazjenti li ma hadux trattament qabel.

600 mg darunavir darbtejn kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li diġa hadu trattament antiretrovirali (ART - *antiretroviral treatment*). 800 mg darunavir darba

kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum jistgħu jintużaw f'xi pazjenti li diġa ħadu ART. Ara l-SmPC ta' darunavir għal aktar informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' darba kuljum f'pazjenti li diġa ħadu ART.

Darunavir 800 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum f'pazjenti li ma' ħadux ART qabel.

Tfal u adolexxenti

Ritonavir huwa rakkomandat għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq. Għal aktar rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ, irreferi għall-SmPC ta' impedituri tal-protease oħra li ġew approvati sabiex jingħataw flimkien ma' ritonavir.

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani

Id-data farmakokinetika indikat li m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'każ ta' pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Peress li ritonavir jiġi primarjament metabolizzat mill-fwied, ritonavir jista' jkun adattat bħala sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku, għal użu b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali, u dan skont l-impeditur tal-protease speċifiku li miegħu jkun qiegħed jingħata ritonavir. Madanakollu, peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, mhuwiex mistenni tnaqqis fit-tnehhija totali mill-ġisem f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali.

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'hemmx studji farmakokinetiċi fuq pazjenti li jbatu minn indeboliment mhux kumpensat, stabbli u sever tal-fwied (*Child Pugh* Grad C), ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni meta jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku u dan minhabba l-fatt li jistgħu jiżdiedu l-livelli tal-impeditur tal-protease 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 li jingħata ma' ritonavir. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, l-SmPC tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir għandha tiġi analizzata għal informazzjoni speċifika fuq id-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Norvir fit-tfal b'età ta' inqas minn sentejn għadhom ma' ġewx determinati s'issa. Data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma' tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pozologija.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom mard mhux kumpensat tal-fwied.

Studji *in vitro* u *in vivo* urew li ritonavir huwa impeditur potenti ta' bijotrasformazzjonijiet medjati minn CYP3A u CYP2D6. L-effett li ritonavir għandu li jimmodula l-enzimi jista' jkun dipendenti fuq id-doża (ara sezzjoni 5.1). Il-mediċini segwenti huma kontroindikati meta jintużaw ma' ritonavir, u jekk mhux indikat xort'oħra, il-kontraindikazzjoni hija bbażata fuq il-potenzjal li ritonavir għandu li jimpedi l-metaboliżmu tal-mediċina l-oħra li tkun qiegħda tingħata miegħu, u dan jirriżulta f'esponiment akbar għall-mediċina li tittiehed ma' ritonavir, u riskju ta' effetti avversi li huma klinikament sinifikanti:

Klassi tal-Prodott Medičinali	Prodotti Medičinali f'din il-Klassi	Raġuni
Żieda jew tnaqqis fil-livelli tal-prodotti medičinali li jinghataw b'mod konkomitanti		
Medičini antagonisti ta' α_1 -Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaguna pressjoni baxxa ħafna (ara sezzjoni 4.5).
Medičini analġeżiċi	Pethidine, propoxyphene	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' norpethidine u propoxyphene. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' depressjoni respiratorja severa jew ta' anormalitajiet ematoloġiċi, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
Medičina għal kontra l-aġina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Medičina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' neratinib fil-plażma li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Medičini kontra l-arritmija	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' aritmija jew avvenimenti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
Medičini antibijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fusidic acid u ritonavir.
Medičini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' aritmija serja tal-qalb ikkaġunata minn dawn is-sustanzi.
Medičini 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).
Medičini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li tista' żżid il-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Clozapine, pimizide	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' clozapine u pimizide. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' anormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn is-sustanzi.
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-għoti flimkien ma' quetiapine huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Derivattivi tal-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' derivattivi tal-ergotina li twassal għal tossiċità akuta tal-ergotina, li tinkludi vaspazmu u iskemija.
Mediċini li jaħdmu fuq il-motilità gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cisapride. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' aritmija serja kkaġunata minn din is-sustanza.
Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi		
Impedituri ta' HMG Co-A Reductase	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; b'hekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li tinkludi rabdomijolisi (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomal (MTTP - <i>microsomal triglyceride transfer protein</i>)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur ta' PDE5	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikant biss meta jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH - <i>pulmonary arterial hypertension</i>). Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sildenafil. B'hekk, jiżdied il-potenzjal ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-ġoti flimkien ma' sildenafil lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-ħalq u triazolam. B'hekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u depressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn is-sustanzi. (Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5).
Tnaqqis fil-livell tal-prodott mediċinali ritonavir		
Preparazzjonijiet mill-ħxejjex mediċinali	St. John's Wort	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) minħabba riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku ma' impedituri tal-protease oħra. Għandhom jiġu kkunsidrati d-dettalji kollha tat-twissijiet u tal-prekawzjonijiet rilevanti għal dak l-impeditur tal-protease partikolari, u għalhekk l-SmPC ta' dak l-impeditur tal-protease partikolari għandu jiġi kkonsultat.

Ritonavir mhuwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra jistgħu jibqgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV-1. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Pazjenti b'kundizzjonijiet koeżistenti

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

F'każ ta' dijarea, huwa rakkomandat aktar monitoraġġ mis-soltu. Il-frekwenza relattivament għolja ta' dijarea waqt li jkun qiegħed jingħata t-trattament b'ritonavir tista' taffettwa l-assorbiment u l-effikaċja (minhabba inqas osservanza mill-pazjent) ta' ritonavir jew ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu qegħdin jittieħdu ma' ritonavir. Ħafna rimettar u/jew dijarea persistenti assoċjati mal-użu ta' ritonavir jistgħu ukoll jikkompromettu l-funzjoni renali. F'każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment fil-funzjoni renali, huwa aħjar li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fit-telf ta' demm, inkluzi ematomi spontani fil-ġilda u emartrozi, f'każ ta' pazjenti li jbatu minn emofilja tat-tip A u B li rċewu trattament b'impedituri tal-protease. F'ċerti pazjenti ingħata l-fattur VIII b'mod addizzjonali. F'aktar min-nofs il-każijiet li ġew irrappurtati, it-trattament bl-impedituri tal-protease tkompla, jew reġġha inbeda mill-ġdid fejn dan kien ġie imwaqqaf. Relazzjoni kawżali ġiet evokata, għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni ma ġiex iċċarat. Għalhekk pazjenti bl-emofilja għandhom jiġu infurmati bil-possibilità ta' zieda fit-telf ta' demm.

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm tista' sseħh waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta mal-kontroll tal-marda u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x'taqsam ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u l-glucose fid-demm, għandha ssir referenza għall-linji gwida stabiliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Għandha tiġi kkunsidrata l-pankreatite f'każ li jseħhu sintomi klinici (nawsja, rimettar, uġiġħ addominali) jew anormalitajiet fil-valuri tal-laboratorju (bħal zieda fil-valuri ta' lipase jew amylase fis-serum) li huma assoċjati mal-pankreatite. Pazjenti li juru dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati, u t-terapija b'Norvir għandha jitwaqqaf f'każ li jkun hemm dijanjosi ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome Infjammatorja ta' Rikostituzzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immuni severa meta tinbeda terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*), tista' sseħh reazzjoni infjammatorja għal patogeni opportunistiċi asimptomatiċi jew residwali u tikkawża kundizzjonijiet klinici serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn ċitomegalovirus, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew lokalizzati kkawżati minn mikobatterja, u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u meta meħtieġ għandu jinbeda trattament.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li graw f'sitwazzjoni ta' rikostituzzjoni immuni; madankollu, iż-żmien sal-bidu irrappurtat ivarja aktar u jista' jseħh ħafna xhur wara li jkun beda it-trattament.

Mard tal-Fwied

Ritonavir m'għandux jingħata lil pazjenti li jbatu minn mard mhux kumpensat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li jbatu minn epatite B jew C kronika u li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kkombinata għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet epatiċi avversi li huma severi u potenzjalment fatali. F'kaz ta' terapija antiretrovirali konkomitanti għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott relevanti ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li għandhom kundizzjoni ta' disfunzjoni tal-fwied li kienet teżisti qabel, inkluża epatite attiva kronika, għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjonijiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kkombinata u għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika normali. Jekk f'dawn il-pazjenti jkun hemm evidenza li l-mard tal-fwied mar għall-agħar, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament.

Mard Renali

Peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, mhux mistenni tnaqqis fit-tneħħija totali mill-ġisem, f'pazjenti li jbatu minn indeboliment renali (ara wkoll sezzjoni 4.2).

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

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata bħala kkawżata minn ħafna fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, soppressjoni immuni severa, indiċi tal-piż tal-ġisem għoli), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati f'pazjenti b'marda avvanzata ta' HIV u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw ugiġh jew wegħhat fil-ġogi, ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-movimenti.

Titwil tal-intervall PR

Ġie muri li f'xi individwi adulti f'saħħithom ritonavir jikkawża titwil mhux kbir mingħajr sintomi tal-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu ritonavir ġew irrappurtati każijiet rari ta' imblokk atrijoventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom anormalitajiet eżistenti minn qabel fis-sistema tal-konduzzjoni jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw prodotti mediċinali magħrufa li jtaawlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, Ritonavir għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Impedituri tal-protease tal-HIV mogħtija flimkien ma' ritonavir

Il-profil ta' interazzjonijiet ta' impedituri tal-protease tal-HIV, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jiddependu fuq l-impeditur tal-protease speċifiku li jkun ingħata flimkien ma' ritonavir.

Għal deskrizzjoni tal-mekkanizmi u mekkanizmi potenzjali li jikkontribwixxu għall-profil ta' interazzjonijiet tal-impedituri tal-protease, ara sezzjoni 4.5. Jekk jogħġbok dur ukoll l-SmPC għall-impeditur tal-protease partikolari li qiegħed jiġi miżjud l-effett tiegħu.

Tipranavir

L-ġhoti ta' tipranavir flimkien ma' 200 mg ta' ritonavir ġie assoċjat ma' rapporti ta' epatite klinika u dekumpens epatiku, inkluż xi fatalitajiet. Attenzjoni speċjali għandha tingħata lil pazjenti li jbatu wkoll minn koinfezzjoni kronika tal-epatite B jew epatite C, minhabba li dawn il-pazjenti għandhom riskju akbar ta' epatotossicità.

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

Fosamprenavir

L-ghoti ta' fosamprenavir flimkien ma' ritonavir b'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma' ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži oghla ta' ritonavir jista' jbiddu il-profil tas-sigurtà tat-taħlita u għalhekk mhuwiex rakkomandat.

Atazanavir

L-ghoti ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir b'doži akbar minn 100 mg darba kuljum ma' ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doži oghla ta' ritonavir jista' jbiddu il-profil tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardijaċi, iperbilirubinimja), u għalhekk mhuwiex rakkomandat. Tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum biss f'każijiet meta atazanavir flimkien ma' ritonavir jingħataw flimkien ma' efavirenz. F'dan il-każ, għandu jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib. Għal aktar dettalji, irreferi għall-SmPC ta' atazanavir.

Prodotti mediċinali oħra mhux antiretrovirali mogħtija flimkien ma' ritonavir

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet segwenti għandhom jiġu kkunsidrati jekk ritonavir jintuża bħala sustanza 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 relevanti għal dak l-impeditur tal-protease partikolari għandhom jiġu kkunsidrati, u għalhekk sabiex jiġi determinat jekk l-informazzjoni t'hawn taht tapplikax jew le, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC, sezzjoni 4.4, għal dak l-impeditur tal-protease partikolari.

Impedituri ta' PDE5

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jingħataw sildenafil jew tadalafil għat-trattament tad-disfunzjoni erettili lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir. L-ghoti ta' ritonavir flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni tagħhom b'mod sostanzjali, u dan jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati magħhom, bħal pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu ta' sildenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata f'pazjenti li għandhom pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).

Impedituri ta' HMG-CoA reductase

L-impedituri ta' HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A għall-metabolizmu, għalhekk l-użu ta' ritonavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin mhuwiex rakkomandat minhabba li hemm riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolisi. Għandu jkun hemm attenzjoni wkoll u għandhom jiġu kkunsidrati doži mnaqqsa jekk ritonavir jiġi użat flimkien ma' atorvastatin, li jiġi metabolizzat kemmxjejn inqas minn CYP3A. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kien irrappurtat li kien hemm żieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta mogħti flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex ċar, iżda jista' jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Għandhom jintużaw l-aktar doži baxxi ta' atorvastatin jew rosuvastatin meta jiġu użati ma ritonavir mogħti biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali. Il-metabolizmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix minn CYP3A, u interazzjonijiet ma ritonavir mhumiex mistennija. Jekk ikun indikat trattament b'impeditur ta' HMG-CoA reductase, pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

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

Digoxin

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta ritonavir jiġi preskritt lil persuni li jieħdu digoxin, għaliex it-teħid ta' ritonavir flimkien ma' digoxin huwa mistenni li jżid il-livelli ta' digoxin. Il-livelli oġġla ta' digoxin jistgħu jonqsu maż-żmien (ara sezzjoni 4.5).

F'każ ta' pazjenti li meta jinbeda ritonavir ikunu diġà qegħdin jieħdu digoxin, id-doża ta' digoxin għandha titnaqqas għal nofs id-doża normali li jieħu l-pazjent, u wara li jinbdew jittieħdu ritonavir u digoxin flimkien, il-pazjent jeħtieġ li 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 jieħdu ritonavir. F'dan il-perjodu, il-livelli ta' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati b'aktar attenzjoni mis-soltu, b'aggustamenti fid-doża, skont il-bżonn, ibbażati fuq il-livelli kliniċi, elettrokardjografici u ta' digoxin li jinstabu.

Ethinyl estradiol

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

Glukokortikojdi

L-użu ta' ritonavir flimkien ma' fluticasone jew glukokortikojdi oħra li jiġu metabolizzati minn CYP3A4 mhuwiex rakkommandat, hlief jekk il-benefiċju potenzjali tat-trattament huma akbar mir-riskju ta' effetti sistemiċi tal-kortikosteroidi, li jinkludu is-sindrome ta' *Cushing* u soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Trazodone

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta ritonavir jiġi preskritt lil pazjenti li jużaw trazodone. Trazodone huwa substrat ta' CYP3A4 u l-ġħoti ta' ritonavir miegħu huwa mistenni li jżid il-livelli ta' trazodone. Reazzjonijiet avversi ta' nawsja, sturdament, pressjoni baxxa ħafna u sinkope ġew innotati fi studji ta' interazzjoni b'doża waħda f'voluntiera f'saħħithom (ara sezzjoni 4.5).

Rivaroxaban

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

Riociguat

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwiex rakkommandat minhabba ż-żieda potenzjali fl-esponiment ta' riociguat (ara sezzjoni 4.5).

Vorapaxar

L-użu konkomitanti ta' ritonavir mhuwiex rakkommandat minhabba ż-żieda potenzjali fl-esponiment ta' vorapaxar (ara sezzjoni 4.5).

Bedaquiline

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-esponiment għal bedaquiline li potenzjalment jista' jżid r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandha tiġi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, l-ġħoti ta' bedaquiline flimkien ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkommandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

Delamanid

L-ġħoti ta' delamanid flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (ritonavir) jista' jżid l-esponiment għall-metabolit ta' delamanid, li ġie assoċjat ma' titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-ġħoti ta' delamanid flimkien ma' ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rakkommandat monitoraġġ ta' ECG frekwenti

ħafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Ritonavir għandu affinità għolja għal diversi isoformi taċ-ċitokrom P450 (CYP) u jista' jimpedixxi l-ossidazzjoni skont l-ordni li ġejja: CYP3A4 > CYP2D6. L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodott mediċinali l-iehor, u dan jista' jżid jew itawwal l-effetti terapewtiċi u avversi tiegħu. Għal xi prodotti mediċinali partikolari (eż. alprazolam) l-effetti inibitorji ta' ritonavir fuq CYP3A4 jistgħu jonqsu maż-żmien. Ritonavir għandu wkoll affinità għolja għall-glikoproteina P u jista' jimpedixxi dan it-trasportatur. L-effett li ritonavir għandu li jimpedixxi (kemm ma', kif ukoll mingħajr impedituri ohra tal-protease) fuq l-attività ta' P-gp jista' jonqos maż-żmien (eż. digoxin u fexofenadine-ara t-tabella "L-Effetti ta' ritonavir fuq prodotti mediċinali li mhumix antiretrovirali" hawn taħt). Ritonavir jista' jikkawża glukuronidazzjoni u ossidazzjoni permezz ta' CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19 u b'hekk iżid il-bijotrasformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn dawn il-passaġġi, u jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment sistemiku għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas l-effett terapewtiku jew iqassar il-perjodu tal-effett terapewtiku tagħhom.

Informazzjoni importanti dwar interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali meta ritonavir jiġi użat biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fl-SmPC tal-impeditur tal-protease li jingħata miegħu.

Prodotti Mediċinali li jaffettwaw il-livelli ta' ritonavir

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu mnaqqsa bl-użu fl-istess waqt ta' preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*). Dan huwa kkawżat mill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali permezz ta' St John's wort. Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John's wort m'għandhomx jintużaw flimkien ma' ritonavir. Jekk pazjent diġà qiegħed jieħu St John's wort, St John's wort għandu jitwaqqaf u jekk huwa possibbli iċċekkja l-livelli virali. Il-livelli ta' ritonavir jistgħu jiżdiedu mat-twaqqif ta' St John's wort. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' ritonavir. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament b'St John's wort (ara sezzjoni 4.3).

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu affettwati minn prodotti mediċinali speċifiċi li jingħataw flimkien ma' ritonavir (eż. phenytoin u rifampicin). Dawn l-interazzjonijiet huma mnizzla fit-tabelli tal-interazzjonijiet tal-medicina hawn taħt.

Prodotti mediċinali li huma affettwati mill-użu ta' ritonavir

Interazzjonijiet bejn ritonavir u impedituri tal-protease, sustanzi antiretrovirali minbarra impedituri tal-protease u prodotti mediċinali ohra li mhumix antiretrovirali huma mnizzla fit-tabelli hawn taħt. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Interazzjonijiet tal-Prodott Mediċinali – Ritonavir ma' Impedituri tal-Protease

Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Il-Prodott Mediċinali Studjat	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ b' darbtejn	↑ bi 11-il darba ↑ bi 3-7 darbiet
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' atazanavir. Provi kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 300 mg atazanavir darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f'pazjenti li għandhom esperjenza tat-trattament. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' atazanavir.					
Darunavir	600, doża waħda	100 q12h	Darunavir	↑ b' 14 -il darba	
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' darunavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, darunavir għandu jingħata flimkien ma' ritonavir. Ma' ġewx studjati dożi ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' darunavir. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-SmPC ta' darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	Amprenavir	↑ bi 2.4 darbiet	↑ bi 11-il darba
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' amprenavir (minn fosamprenavir). Biex l-effett terapewtiku ta' fosamprenavir jiġi żgurat, fosamprenavir għandu jingħata ma' ritonavir. Provi kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Ma' ġewx studjati dożi ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma' fosamprenavir. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ² Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' indinavir. Għadhom ma' ġewx determinati d-dożi t-tajba ta' din il-kombinazzjoni fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja. B'dożi akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, jintlaħaq biss benefiċju minimu ta' zieda tal-effett farmakokinetiku medjata minn ritonavir. F'każijiet ta' teħid flimkien ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) u indinavir (800 mg darbtejn kuljum) għandha tiġi eżerċitata attenzjoni minhabba li r-riskju ta' ġebela fil-kliwi jista' jżidied.					
Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20sa39%	ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' nelfinavir. Għadhom ma' ġewx determinati d-dożi t-tajba ta' din il-kombinazzjoni fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja. B'dożi akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, jintlaħaq biss benefiċju minimu ta' zieda tal-effett farmakokinetiku medjata minn ritonavir.					
Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑ bi 11-il darba ↓ 40%	↑ b' 29 darba ND
Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' tipranavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, tipranavir għandu jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir. M'għandhomx jintużaw ma' tipranavir dożi ta' ritonavir ta' inqas minn 200 mg darbtejn kuljum għax dawn jistgħu jbiddu l-effikaċja tat-taħlita. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tipranavir.					

ND (*not determined*): Mhux determinat

1. Ibbażat fuq *cross-study comparison* ma' 400 mg atazanavir darba kuljum waħdu.
2. Ibbażat fuq *cross-study comparison* ma' 800 mg indanavir tliet darbiet kuljum waħdu.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali – Ritonavir ma' sustanzi antiretrovirali minbarra impedituri tal-*protease*

Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodott Mediċinali li jingħata flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Il-Prodott Mediċinali Studjat	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 q12h Bħala riżultat ta' impediment ta' CYP3A, ritonavir iżid il-livelli fis-serum ta' maraviroc. Maraviroc jista' jingħata flimkien ma' ritonavir biex iżid l-esponiment għal maraviroc. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-SmPC ta' maraviroc.	100 q12h	Maraviroc	↑161%	↑28%
Raltegravir	400 doża waħda ↓ 1% L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' raltegravir jwassal għal tnaqqis minimu fil-livelli ta' raltegravir	100q12h		Raltegravir	↓ 16%

L-Effetti ta' Ritonavir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittieħdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Antagonist ta' α_1 -Adrenoreceptor

Alfuzosin	L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' alfuzosin x'aktarx li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' alfuzosin, u għalhekk huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
-----------	--

Derivattivi tal-Amfetamina

Amfetamina	Ritonavir b'doża bħala sustanza antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet tal-amfetamina u d-derivattivi tagħha. Meta dawn il-mediċini jittieħdu flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).
------------	--

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Mediċini Analġesiċi				
Buprenorphine	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphine			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti ta' Glucuronide			↔	↔
	Iż-żidiet fil-livelli fil-plażma ta' buprenorphine u l-metabolit attiv tiegħu ma kkaġunawx tibdil farmakodinamiku li hu klinikament sinifikanti f'popolazzjoni ta' pazjenti li jittolleraw l-opioid. Għaldaqstant, jista' jkun li ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jew ritonavir meta dawn it-tnejn ikunu ddożati flimkien. Meta ritonavir ikun użat flimkien ma' impeditur tal-<i>protease</i> ieħor u ma' buprenorphine, l-SmPC tal-impeditur tal-<i>protease</i> li jingħata miegħu għandu jkun rivedut għal informazzjoni speċifika dwar id-dożaġġ.			
Pethidine, propoxyphene	L-ghoti flimkien ta' ritonavir x'aktarx li jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' norpethidine u propoxyphene, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir b'doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fentanyl. Meta fentanyl jittiehed flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (inkluż depressjoni respiratorja).			
Methadone ¹	5, doża waħda	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni, jista' jkun hemm bżonn ta' zieda fid-doża ta' methadone meta dan jittiehed flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Tibdil fid-doża għandu jiġi kkunsidrat, abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent għat-terapija ta' methadone.			
Morfina	Minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni kkawżata mill-ghoti flimkien ta' ritonavir b'doża bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, il-livelli tal-morfina jistgħu jonqsu.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Mediċina kontra l-aŋina				
Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn ritonavir, il-koncentrazzjonijiet ta’ ranolazine huma mistennija li jiżdiedu. L-għoti flimkien ma’ ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Mediċini kontra l-arritmija				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	L-għoti flimkien ta’ ritonavir x’aktarx li jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone u quinidine, u għalhekk huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Digoxin	0.5 doża waħda IV 0.4 doża waħda orali	300 q12h, 3 ijiem 200 q12h, 13-il jum	↑ 86% ↑ 22%	MD ↔
Din l-interazzjoni tista’ tkun kkaġunata mill-modifikazzjoni tal-effluss ta’ digoxin medjat mill-glikoproteina P minn ritonavir ddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, iż-żieda fil-livelli ta’ digoxin osservata f’pazjenti li jieħdu ritonavir tista’ tonqos (ara sezzjoni 4.4).				
Mediċini kontra l-Ażżma				
Theophylline ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
Minhabba l-induzzjoni ta’ CYP1A2, jista’ jkun hemm bżonn ta’ doża akbar ta’ theophylline meta dan jittiehed flimkien ma’ ritronavir.				

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Sustanzi kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase				
Afatinib	20 mg, doża waħda 40 mg, doża waħda 40 mg, doża waħda	200 q12h/1h qabel 200 q12h/ mogħti flimkien 200 q12h/6h wara	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Abemaciclib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni tal- Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP - <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>) u l-inibizzjoni akuta ta' P-gp minn ritonavir. L-ammont ta' žieda fl-AUC u C_{max} jiddependi mill-hin tal-ghoti ta' ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata waqt l-ghoti ta' afatinib ma' ritonavir (irreferi għall-SmPC ta' afatinib). Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib. Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-ghoti ta' abemaciclib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk dan l-ghoti flimkien ma' jistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-dożaġġ. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.			
Apalutamide	Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal ritonavir u telf potenzjali tar-rispons viroloġiku. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' ritonavir li jwassal għall-potenzjal ta' avvenimenti avversi serji inkluż aċċessjoni. L-użu ta' ritonavir flimkien ma' apalutamide mhuwiex rakkomandat.			
Ceritinib	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-ghoti ta' ceritinib ma' ritonavir. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-dożaġġ. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta dawn is-sustanzi jingħataw flimkien ma' ritonavir, b'konsegwenza li jkun hemm potenzjal ta' zieda fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi.			
Encorafenib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT. L-għoti ta' encorafenib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa kkunsidrat akbar mir-riskju u ritonavir jehtieg li jintuża, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni 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, newtropenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isegħu avvenimenti bħal dawn.			
Ibrutinib	Il-konċentrazzjonijiet ta' ibrutinib fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jirriżulta f'riskju akbar ta' tossiċità inkluż riskju ta' sindrome ta' lisi tat-tumur. L-għoti ta' ibrutinib flimkien ma' ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa kkunsidrat akbar mir-riskju u ritonavir jehtieg li jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonitorja l-pazjent mill-qrib għal tossiċità.			
Neratinib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. L-użu ta' neratinib flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).			
Venetoclax	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, li jwassal għal riskju akbar ta' sindrome ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-fażi ta' zieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-fażi ta' zieda fid-doża u li qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta jintuża ma' inibituri f'saħħithom ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għall-istruzzjonijiet ta' dożaġġ).			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm				
Dabigatran etexilate Edoxaban	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiġdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-gp minn ritonavir. Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm orali diretti (DOAC, <i>direct oral anticoagulants</i>) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma' ritonavir.			
Rivaroxaban	10, doża waħda	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
Inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp twassal għal żieda fil-livelli tal-plasma u l-effetti farmakodinamiċi ta' rivaroxaban li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux rakkomandat.				
Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiġdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir. L-ghoti ta' vorapaxar flimkien ma' ritonavir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, doża waħda	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Fil-waqt li l-effett farmakokinetiku innotat fuq S-warfarin meta dan ingħata 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 rakkomandat li meta warfarin jingħata flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, jiġu mmonitorjati il-parametri ta' kontra l-koagulazzjoni.				

Mediċini kontra l-Konvulżjonijiet

Carbamazepine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jiġi il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' carbamazepine. Meta carbamazepine jittiehed flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.
---------------	---

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jikkaguna l-ossidazzjoni permezz ta' CYP2C9 u glukuronidazzjoni, u għalhekk huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini kontra l-konvulżjonijiet. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli fis-serum ta' ritonavir.			
Mediċini kontra d-Depressjoni				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	X'aktarx li ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine jew sertraline. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			
Desipramine	100 doża waħda orali	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	L-AUC u C _{max} tal-metabolit 2-hydroxy ġew imnaqqsa b'15 u 67%, rispettivament. Huwa rakkomandat tnaqqis fid-dożaġġ ta' desipramine meta dan jittiehed ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali.			
Trazodone	50, doża waħda	200 q12h	↑ bi 2.4 darbiet	↑ 34%
	Meta jingħata ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' trazodone. Jekk trazodone jingħata flimkien ma' ritonavir, it-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni, b'trazodone jinbeda bl-inqas doża, u monitoraġġ għar-rispons kliniku u t-tollerabilità.			
Mediċini kontra l-gotta				
Colchicine	Meta jingħata flimkien ma' ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine huma mistennija li jiżdiedu. Ġew irrappurtati interazzjonijiet tal-mediċina li jistgħu jipperikolaw il-ħajja u oħrajn fatali, f'pazjenti ttrattati b'colchicine u ritonavir (inibizzjoni ta' CYP3A4 u P-gp) f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Irreferi wkoll għall-SmPC ta' colchicine.			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumix Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Antistamini				
Astemizole, terfenadine	L-ghoti flimkien ta’ ritonavir aktarx iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ astemizole u terfenadine, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Fexofenadine	Meta iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ritonavir jista jbidel l-effluss ta’ fexofenadine medjat mill-glikoproteina P. Maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, il-livelli miżjuda ta’ fexofenadine jistgħu jonqsu.			
Loratadine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta’ loratadine. Meta loratidine jingħata flimkien ma’ ritonavir huwa rakkomandat monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi.			
Mediċini kontra l-infezzjonijiet				
Fusidic Acid	L-ghoti flimkien ta’ ritonavir x’aktarx iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma kemm ta’ fusidic acid kif ukoll ta’ ritonavir, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Rifabutin1	150 kuljum	500 q12h,	↑b’4 darbiet	↑ bi 2.5 darbiet
Metabolat 25-O-desacetyl rifabutin			↑ bi 38 darba	↑ b’16-il darba
	Jista’ jiġi indikat li d-doża ta’ rifabutin tiġi mnaqqsa għal 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa f’każ ta’ ċerti PIs meta jingħataw flimkien ma’ ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku. L-SmPC tal-impeditur tal-protease li jkun qed jingħata flimkien għandu jiġi kkonsultat għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi. Għandha tingħata konsiderazzjoni lil gwida uffiċjali dwar it-trattament adegwat tat-tuberkulozi f’pazjenti infettati bl-HIV.			
Rifampicin	Għalkemm rifampicin jista’ jinduċi il-metaboliżmu ta’ ritonavir, <i>data</i> limitata tindika, li meta doži għolja ta’ ritonavir (600 mg darbtejn kuljum) jingħataw flimkien ma’ rifampicin, l-effett addizzjonali li jinduċi ta’ 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 mhuwix magħruf.			
Voriconazole				

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	L-ġħoti ta' voriconazole flimkien ma' ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jiġi evitat, hlief jekk l-istima tal-benefiċċju/riskju tal-pazjent tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.			
Atovaquone	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jinduċi glukuronidazzjoni, u għalhekk hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atovaquone. Meta atovaquone jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi.			
Bedaquiline	Studji ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhumiex disponibbli. Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda ta' bedaquiline u doži multipli ta' lopinavir/ritonavir, l-AUC ta' bedaquiline żdiedet bi 22%. Din iż-żieda hija probabli minhabba ritonavir u effett aktar evidenti jista' jiġi osservat waqt għoti flimkien fit-tul. Minhabba r-riskju ta' avvenimenti avversi relatati ma' bedaquiline, għoti flimkien għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, l-għoti ta' bedaquiline ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).			
Clarithromycin	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolat 14-OH clarithromycin			↓ 100%	↓ 99%
	Minhabba t-tieqa terapewtika kbira li għandu clarithromycin m'hemmx b'żonn ta' 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 iddożat bħala sustanza 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 tnehhija tal-kreatina ta' 30 sa 60 ml/min id-doża għandha tiġi mnaqqsa b'50%, għal pazjenti li għandhom tnehhija tal-kreatina ta' inqas minn 30 ml/min id-doża għandha tiġi mnaqqsa b'75%.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Delamanid	Studji ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhumiex disponibbli. Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina f'voluntiera f'saħħithom b'delamanid 100 mg darbtejn kuljum u lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata, l-esponiment għall-metabolit ta' delamanid DM-6705 kien miżjud bi 30%. Minhabba r-riskju ta' titwil ta' QTc assoċjat ma' DM 6705, jekk l-ġhoti ta' delamanid flimkien ma' ritonavir huwa kkunsidrat neċessarja, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti ħafna tal-ECG matul il-perjodu kollu tat-trattament b'delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).			
Erythromycin, itraconazole	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' erythromycin u itraconazole. Meta erythromycin jew itraconazole jiġu użati flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Ketoconazole	200 kuljum	500 q12h	↑ bi 3.4 darbiet	↑ 55%
	Ritonavir jimpedixxi l-metaboliżmu medjat minn CYP3A ta' ketoconazole. Minhabba zieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi gastrointestinali u epatiċi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta dan jingħata flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku.			
Sulfamethoxazole/Trimethoprim ²	800/160, doża waħda	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	M'għandux ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża ta' sulfamethoxazole/trimethoprim meta dan jingħata flimkien ma' terapija b'ritonavir.			

Mediċini Antipsikotiċi/Newrolettici

Clozapine, pimozide	L-ġhoti flimkien ta' ritonavir x'aktarx iwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' clozapine jew pimozide, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
---------------------	---

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumix Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Haloperidol, risperidone, thioridazine	Ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' haloperidol, risperidone u thioridazine. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.			
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu. L-għoti flimkien ma' lurasidone huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			
Quetiapine	Il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba li ritonavir jinibixxi CYP3A. L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' quetiapine huwa kontraindikata għax jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine (ara sezzjoni 4.3).			
Agonist ta' β ₂ (li jahdem fit-tul)				
Salmeterol	Ritonavir jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk hi mistennija zieda kbira fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' salmeterol. Għalhekk, l-użu flimkien mhuwiex rakkomandat.			
Antagonisti tal-kanali tal-kalċju				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' antagonisti tal-kanali tal-kalċju. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Antagonisti ta' endothelin				
Bosentan	L-għoti ta' bosentan flimkien ma' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet massimi (C _{max}) ta' bosentan fi stat fiss u l-erja ta' taħt il-kurva (AUC - <i>area under the curve</i>).			
Riociguat	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u l-inibizzjoni ta' P-gp minn ritonavir. L-għoti flimkien ta' riociguat ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u irreferi għal SmPC ta' riociguat)			
Derivattivi tal-Ergotina				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	L-għoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' derivattivi tal-ergotina, u għalhekk huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).			

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Mediċini li jaħdmu fuq il-motilità gastrointestinali				
Cisapride	L-ġhoti flimkien ta’ ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ cisapride, u għalhekk huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Antivirali li Jaġixxi Direttament fuq HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżiedu minhabba inibizzjoni tal-glikoproteina P, BCRP u OATP1B minn ritonavir. L-ġhoti ta’ glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma’ ritonavir mhux rakkomandat minhabba riskju akbar ta’ żidiet fil-livelli ta’ ALT assoċjati ma’ żieda fl-esponiment għal glecaprevir.			
Impeditur tal-Protease ta’ HCV				
Simeprevir	200 qd darbiet	100 q12h	↑b’7.2 darbiet	↑ b’4.7
	Bħala riżultat ta’ inibizzjoni ta’ CYP3A4, Ritonavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ simeprevir. Mhux rakkomandat li ritonavir jingħata flimkien ma’ simeprevir.			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumieq Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
Impedituri ta' HMG Co-A Reductase				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	L-impedituri ta' HMG-CoA reductase li huma dipendenti hafna fuq il-metaboliżmu b' CYP3A, bħal lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom żieda sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma meta dawn jingħataw flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Peress li żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin u simvastatin tista' tippredisponi lill-pazjenti għall-mijopatiji, inkluża rabdomijolisi, l-għoti ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ritonavir huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq CYP3A għall-metaboliżmu. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kienet irrappurtata żieda fl-esponiment għal rosuvastatin meta jingħata flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni mhuwiex ċar, iżda jista' jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Meta użat ma' ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali, għandhom jingħataw l-inqas dożi possibbli ta' atorvastatin jew rosuvastatin. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A, u mhumieq mistennija interazzjonijiet ma' ritonavir. Pravastatin jew fluvastatin huwa rakkomandat f'każ li jkun indikat trattament b'impeditur ta' HMG-CoA reductase.			
Kontraċettivi li fihom l-ormoni				
Ethinyl estradiol	50 µg doża waħda	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Minħabba tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' ethinyl estradiol, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta' barriera jew metodi oħra ta' kontraċezzjoni li ma fihomx ormoni meta dawn jiġu użati flimkien ma' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. X'aktarx li ritonavir ibiddel il-profil ta' telf ta' demm mill-għuf u jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi li jkun fihom estradiol (ara sezzjoni 4.4).				
Mediċini Immunosoppressanti				
Cyclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cyclosporine, tacrolimus jew everolimus. Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi				

L-Effetti ta’ Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumiex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu				
Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir (mg)	Doża ta’ NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma’ ritonavir C _{max}
Lomitapide	Impedituri ta’ CYP3A4 iżidu l-esponiment għal lomitapide, b’impedituri b’saħħithom ikabbru l-esponiment b’madwar 27 darba. Minħabba li ritonavir jimpedixxi CYP3A, il-koncentrazzjonijiet ta’ lomitapide huma mistennija li jiżdiedu. L-użu ta’ ritonavir flimkien ma’ lomitapide huwa kontraindikat (ara l-SmPC ta’ lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).			
Impedituri ta’ Phosphodiesterase (PDE5)				
Avanafil	50, doża waħda darbiet	600 q12h	↑ b’13-il darba	↑ b’2.4
Sildenafil	L-użu ta’ avanafil flimkien ma’ ritonavir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
	100, doża waħda darbiet	500 q12h	↑ bi 11-il darba	↑ b’4 darbiet
	L-użu ta’ sildenafil għat-trattament ta’ disfunzjoni erettili flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b’attenzjoni, u d-dożi ta’ sildenafil qatt m’għandhom jaqbżu 25 mg fi 48 siegħa (ara ukoll sezzjoni 4.4). L-użu ta’ sildenafil flimkien ma’ ritonavir huwa kontraindikat f’pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).			
Tadalafil	20, doża waħda	200 q12h	↑ 124%	↔
	L-użu ta’ tadalafil għat-trattament ta’ disfunzjoni erettili flimkien ma’ ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b’attenzjoni u b’dożi mnaqqsa ta’ mhux aktar minn 10 mg tadalafil kull 72 siegħa, u għandu jkun hemm monitoraġġ akbar għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).			
	Meta tadalafil jintuża flimkien ma’ ritonavir f’pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, irreferi għall-SmPC ta’ tadalafil.			
Vardenafil	5, doża waħda	600 q12h	↑ b’49 darba	↑ bi 13-il darba
	L-użu ta’ vardenafil flimkien ma’ ritonavir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi

Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittieħed mill-ħalq u parenterali

L-ġħoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam u għalhekk huwa **kontraindikata** (ara sezzjoni 4.3). Midazolam huwa metabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ġħoti tiegħu flimkien ma' ritonavir jista' jikkaguna żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni tal-prodott mediċinali fir-rigward tal-ġħoti ta' ritonavir flimkien ma' benzodiazepines. Abbażi ta' *data* għal impedituri ta' CYP3A4 oħra, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam huma mistennija li jkunu oghla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, ritonavir m'għandux jingħata ma' midazolam mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), u wieħed għandu joqgħod attent meta ritonavir jingħata ma' midazolam parenterali. *Data* mill-użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease tissuggerixxi żieda possibbli ta' 3-4 darbiet aktar fil-livelli fil-plażma ta' midazolam. Jekk ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jseħħ f'unità ta' kura intensiva (ICU - *intensive care unit*) jew post simili li jassigura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmaniġġjar mediku xieraq f'każ li jkun hemm depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jiġi kkunsirat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.

Triazolam

0.125 doża waħda 200, 4 doži ↑ > 20 darba ↑ 87%
L-ġħoti flimkien ta' ritonavir aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' triazolam, u għalhekk huwa **kontraindikata** (ara sezzjoni 4.3).

Pethidine

50, doża waħda 500 q12h ↓ 62% ↓ 59%
orali

Metabolit Norpethidine

↑ 47% ↑ 87%
L-użu ta' pethidine u ritonavir huwa **kontraindikata** minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit norpethidine, li għandu attività analġesika, kif ukoll attività stimulant fuq is-sistema nervuża (CNS). Konċentrazzjoni għolja ta' norpethidine tista' żżid ir-riskju ta' effetti tas-CNS (eż. aċċessjonijiet), ara sezzjoni 4.3.

Alprazolam

1, doża waħda 200 q12h, ↑ b'2.5 darbiet ↔
jumejn
500 q12h, 10 ↓ 12% ↓ 16%
ijiem

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonovir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonovir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonovir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ma' ritonovir C _{max}
---	---	----------------------	---	--

Il-metabolizmu ta' alprazolam ġie imwaqqaf meta ritonovir ġie introdott. Wara l-użu ta' ritonovir għal 10 ijiem, ma ġie osservat l-ebda effett ta' impediment ta' ritonovir. Hemm bżonn li wiehed juża kawtela fl-ewwel diversi granet meta alprazolam jiġi mogħti flimkien ma' ritonovir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, qabel ma tiżviluppa l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' alprazolam.

Buspirone

Ritonovir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' buspirone. Meta buspirone jingħata flimkien ma' ritonovir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.

Mediċini li jraqqdu

Zolpidem	5	200, 4 doži	↑ 28%	↑ 22%
----------	---	-------------	-------	-------

Jekk issir monitoraġġ b'attenzjoni għall-effetti sedattivi eċċessivi, zolpidem u ritonovir jistgħu jingħataw flimkien.

Waqfien mit-tipjip

Bupropion	150	100 q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion huwa primarjament metabolizzat minn CYP2B6. Huwa mistenni li l-livelli ta' bupropion jonqsu meta bupropion jingħata flimkien ma doži repetuti ta' ritonovir. Dawn l-effetti huma meqjusa li jirrapreżentaw induzzjoni tal-metabolizmu ta' bupropion. Mandankollu, peress li ritonovir intwera li jinibixxi CYP2B6 *in vitro*, id-doża rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. B'kuntrast mal-ġhoti ta' ritonovir għal-żmien twil, ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti ma bupropion wara ġhoti ta' doži baxxi ta' ritonovir għal perjodu qasir (200 mg darbtejn kuljum għal jumejn), li juri li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' bupropion jista' jidher diversi granet wara li jibda jingħata ritonovir miegħu.

Sterojdi

Fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone miġbuda man-nifs, injettati jew applikati fl-imnieher

Effetti tal-kortikosteroidi sistematiċi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali (fl-istudju t'hawn fuq ġie nnotat li l-livelli ta' cortisol fil-plażma naqsu b'86%) ġew irrappurtati f'pazjenti li jieħdu ritonovir u fluticasone propionate meħud

L-Effetti ta' Ritonovir fuq Prodotti Mediċinali li Mhumex Antiretrovirali, u li Jittiehdu Miegħu

Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma' ritonavir	Doża tal-Prodotti Mediċinali li jinghataw flimkien ma' ritonavir (mg)	Doża ta' NORVIR (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jinghataw flimkien ma' ritonavir C _{max}
	man-nifs jew applikat fl-immieher; jistgħu jirriżultaw effetti simili b'kortikosteroidi oħra metabolizzati minn CYP3A eż., budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' ritonavir iddożat bħala sustanza antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku u dawn il-glukokortikoidi, mhuwiex rakkomandat, hlief jekk il-benefiċju potenzjali tat-trattament ikun jiżboq ir-riskju tal-effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidj u jsir monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici, jew jingħata glukokortikoidj ieħor minflok, li mhuwiex substrat ta' CYP3A4 (eż., beclomethasone). Barra minn hekk, f'każ li jitwaqqfu l-glukokortikoidi, jista' jkun meħtieġ tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal.			
Dexamethasone	Ritonavir iddożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala sustanza antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dexamethasone. Meta dexamethasone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Prednisolone	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	Meta prednisolone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi. L-AUC tal-metabolit prednisolone żdiedet b'37 u 28% wara 4 u 14-il ġurnata b'ritonavir, rispettivament.			
Terapija ta' sostituzzjoni tal-ormon tat-tirojde				
Levothyroxine	Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. L-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - <i>thyroid-stimulating hormone</i>) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jinbeda u/jew jintemm it-trattament b'ritonavir.			
	ND (<i>not determined</i>): Mhux determinat			
	3. Ibbażat fuq paragun ta' grupp parallel.			
	4. Sulfamethoxazole ingħata ma' trimethoprim.			

Avvenimenti kardijaċi u newroloġiċi ġew irrappurtati meta ritonavir ingħata flimkien ma' disopyramide, mexiletine jew nefazodone. Il-possibiltà ta' interazzjoni mal-prodott mediċinali ma' tistax tiġi eskluża.

Mal-interazzjonijiet imniżżla hawn fuq, peress li ritonavir jintrabat hafna mal-proteini, għandha tiġi kkunsidrata l-possibiltà ta' zieda ta' effetti terapewtiċi u tossiċi minhabba l-ispostament tal-irbit mal-proteini ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

Informazzjoni importanti dwar interazzjonijiet ma prodotti mediċinali meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fl-SmPC tal-impeditur tal-protease li jinghata ma' ritonavir.

Impedituri tal-pompa tal-protoni u antagonisti tar-riċetturi H_2

L-impedituri tal-pompa tal-protoni u antagonisti tar-riċetturi H_2 (eż. omeprazole jew ranitidine) jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' impedituri tal-protease li jinghataw flimkien magħhom. Għal informazzjoni speċifika dwar l-impatt tal-ġoti flimkien ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu, irreferi għall-SmPC tal-impeditur tal-protease li jkun qed jinghata flimkien magħhom. Skont studji li saru dwar l-interazzjoni mal-impedituri tal-protease li huma msahha b'ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir), l-ġoti flimkien ta' omeprazole jew ranitidine, minkejja li jkun hemm bidla żgħira fl-esponiment (madwar 6 - 18%), ma jibiddilx l-effikaċja ta' ritonavir b'mod sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir (6100 twelid ħaj) ta' nisa tqal ġew esposti għal ritonavir waqt it-tqala; minn dawn, 2800 twelid ħaj kienu esposti waqt l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Fil-biċċa l-kbira, din id-*data* tirreferi għal esponimenti fejn ritonavir kien użat fit-terapija kkombinata, u mhux b'dożi terapewtiċi ta' ritonavir, imma b'dożi iżgħar biex iżid l-effett farmakokinetiku għal PIs oħra. Din id-*data* ma tindika l-ebda zieda fir-rata ta' difetti tat-twelid meta mqabbla ma' rati osservati f'sistemi ta' sorveljanza ta' difetti tat-twelid ibbażati fuq il-poplazzjoni. *Data* mill-annimali uriet effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Norvir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Ritonavir jinteraġixxi hażin ma' kontraċettivi orali (OCs - *oral contraceptives*). Għalhekk, waqt it-trattament, għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni ieħor, li hu effettiv u sikur.

Treddigh

Data limitata ppubblikata tirrapporta li ritonavir huwa preżenti fil-ħalib tal-bniedem.

M'hemmx informazzjoni dwar l-effetti ta' ritonavir fuq it-trabi li qed jitreddgħu jew dwar l-effetti tal-mediċina fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minhabba l-potenzjal ta' (1) trasmissjoni tal-HIV (fi trabi li huma HIV negattivi), (2) żvilupp ta' rezistenza virali (fi trabi li huma HIV pożittivi) u (3) reazzjonijiet avversi serji fi trabi mreddgħa, nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx iredgħu lit-trabi tagħhom jekk ikunu qed jirċievu Norvir.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* mill-bniedem dwar l-effett ta' ritonavir fuq il-fertilità. Studji fl-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara ta' ritonavir fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-isturdament huwa effett mhux mixtieq magħruf li għandu jiġi kkunsidrat meta wiehed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' ritonavir mogħti biex iżid l-effett farmakokinetiku jiddependu fuq l-impeditur tal-protease speċifiku li jinghata miegħu. Għal informazzjoni fuq reazzjonijiet avversi irreferi għall-SmPC tal-impeditur tal-protease speċifiku li jinghata ma' ritonavir.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti minn provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'mod frekwenti fost pazjenti li jirċievu ritonavir biss jew ritonavir flimkien ma' medicini antiretrovirali ohra kienu disturbi gastrointestinali (li jinkludu dijarea, nawsja, 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 irrappurtati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin b'relazzjoni possibbli jew probabbli ma' ritonavir, u li huma ta' intensità minn moderata sa severa. F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati f'ordni li tibda mill-aktar effetti serji u tispiċċa fl-inqas effetti serji: komuni ħafna ($\leq 1/10$); komuni ($\leq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\leq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\leq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Avvenimenti nnotati bħala li għandhom frekwenza mhux magħrufa ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti fi studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq		
Klassi tas-Sistemi u tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demem, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fin-newtrofili, żieda fl-eosinofili, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Żieda fin-newtrofili
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva, li tinkludi urtikarja u edima fil-wieċ
	Rari	Anafilassi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, gotta, edima u edima periferali, deidratazzjoni (normalment assoċjata ma' sintomi gastrointestinali)
	Mhux komuni	Dijabete <i>mellitus</i>
	Rari	Iperglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disġewżja, parasteżija periferali u madwar il-ħalq, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferali
	Komuni	Nuqqas ta' rqad, ansjetà, konfużjoni, disturb fl-attenzjoni, sinkope, aċċessjoni
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Infart mijokardjaku
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa li tinkludi pressjoni li titbaxxa meta tqum, kesħa periferali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Faringite, uġiġħ fil-ħalq u l-faringi, sogħla

Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Ugħigh addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel), nawwsja, dijarea (li tinkludi dijarea severa bi żbilanè fl-elettroliti), rimettar, dispepsja
	Komuni	Anoressija, gass fl-istonku, ulċera fil-ħalq, emorragija gastrointestinali, marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite (li tinkludi żieda fl-AST, ALT, GGT), żieda fil-bilirubina fid-demmi (li tinkludi suffeġra)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Ħakk, raxx (li jinkludi daww tat-tip eritematuż u makulopapulari)
	Komuni	Akne
	Rari	Sindrome <i>Stevens Johnson</i> , Nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Artralġja u ugħigh fid-dahar
	Komuni	Mijosite, rabdomijolisi, ugħigh fil-muskoli/żieda fis-CPK
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Żieda fl-awrina, indeboliment renali (eż. oligurja, żieda fil-kreatinina)
	Mhux komuni	Insuffiċjenza renali akuta
	Mhux magħruf	Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Mestrwazzjoni esagerata
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Għeja li tinkludi astenja, fwawar, thoss is-sħana
	Komuni	Deni, tnaqqis fil-piż
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fl- <i>amylase</i> , tnaqqis fit-thyroxin ħieles u totali
	Mhux komuni	Żieda fil-glucose, żieda fil-magnesium, żieda fl-alkaline phosphatase

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fit-*transaminase* tal-fwied ta' aktar minn ħames darbiet oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal, epatite klinika, u suffeġra seħħew f'pazjenti li jirċievu ritonavir waħdu jew flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra.

Parametri metabolici

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

F'pazjenti infettati bl-HIV li fil-bidu tat-terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*) ikollhom defiċjenza immuni severa, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-

infezzjonijiet opportunistiċi mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapurtati wkoll; madankollu, iż-żmien sal-bidu irrapurtat iwarja aktar u jista' jsehh ħafna xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjonin 4.4).

Pankreatite ġiet osservata f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu terapija b'ritonavir, inkluż dawk li żviluppaw ipertrigliceridemija. F'xi każijiet ġew osservati mwiet. Pazjenti b'marda tal-HIV fi stadju avvanzat jistgħu jkunu f'riskju ta' trigliceridi elevati u pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju magħrufa, b'marda tal-HIV fi stat avvanzat jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART - *combination antiretroviral therapy*). Il-frekwenza ta' dan mhix magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-profil tas-sigurtà ta' Norvir fit-tfal b'età minn sentejn 'il fuq huwa simili għal dak osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta b'ritonavir fil-bniedem hija limitata. Fi provi kliniċi pazjent wieħed ħa 1 500 mg ritonavir kuljum għal jumejn u rrapporta parasteżija, li ġiet riżolta wara tnaqqis tad-doża. Ġie rrapurtat każ ta' insuffiċjenza renali bl-eosinofilja.

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

Immaniġġjar

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' ritonavir. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' ritonavir għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ, li jinkludu monitoraġġ ta' sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba l-karatteristika ta' solubilità u l-possibbiltà ta' eliminazzjoni transintestinali, huwa propost li l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva tista' tinvolti ħasil tal-istonku u l-ġhoti ta' faħam attivati. Peress li ritonavir huwa metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied u jintrabat ħafna mal-proteini, probabilmment id-dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju fit-tneħħija sinifikanti tal-mediċina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għall-użu sistemiku, impedituri tal-protease Kodiċi ATC: J05AE03

Iż-żieda fl-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir hija bbażata fuq l-attività tiegħu bħala impeditur potenti tal-metabolizmu medjat minn CYP3A. L-ammont ta' żieda huwa relatat mal-passaġġ metaboliku tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir u mal-impatt li għandu l-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir fuq il-metabolizmu ta' ritonavir. L-impediment massimu tal-

metabolizmu tal-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir jintlaħaq l-aktar komuni b'doži ta' ritonavir ta' 100 mg sa 200 mg kuljum, u dan jiddependi fuq l-impeditur tal-protease li jingħata ma' ritonavir.

Ritonavir huwa impeditur peptidomimetiku attiv mill-ħalq ta' aspartyl proteases ta' HIV-1 u HIV-2. L-impediment tal-protease tal-HIV tirrendi l-enzima inkapaċi li tipproċessa l-prekursur tal-poliproteina *gag-pol* u jwassal għall-produzzjoni ta' partiċelli tal-HIV b'morfologija immatura, li ma jkunux kapaċi jibdew ċriki ġodda ta' infezzjoni. Ritonavir għandu affinità selettiva għall-protease tal-HIV u l-attività inibitorja kontra aspartyl proteases fil-bniedem hija żgħira.

Għal aktar informazzjoni fuq l-effett ta' ritonavir fuq il metabolizmu tal-impeditur tal-protease li jingħata miegħu, ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC tal-impedituri tal-protease partikolari li jkunu ngħataw ma' ritonavir.

Effetti fuq l-Elettrokardjogramm

L-intervall QTcF ġie evalwat fi studju *crossover, randomised*, ikkontrollat bi placebo u b'sustanza attiva (moxifloxacin 400 mg 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-placebo kienet ta' 5.5 (7.6) meta ingħatat doża ta' 400 mg ritonavir darbtejn kuljum. L-esponiment għal ritonavir f'Ġurnata 3 kien bejn wiehded u ieħor 1.5 darbjet aktar għoli minn dak osservat meta ngħatat doża ta' 600 mg darbtejn kuljum. L-ebda individwu ma kellu żieda fil-QTcF ta' ≥ 60 msec mil-linja bażi jew intervall QTcF oghla mill-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'individwi 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 imblokk tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Reżistenza

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal ritonavir ġew magħżula *in vitro*, u ġew iżolati minn pazjenti ttrattati b'doži terapewtiċi ta' ritonavir.

Tnaqqis fl-attività antiretrovirali ta' ritonavir huwa primarjament assoċjat mal-mutazzjonijiet tal-protease V82A/F/T/S u I84V. L-akkumulazzjoni ta' mutazzjonijiet oħra fil-gene tal-protease (inkluż fil-pożizzjonijiet 20, 33, 36, 46, 54, 71, u 90) tista' tikkontribwixxi wkoll għar-reżistenza għal ritonavir. B'mod ġenerali, hekk kif jakkumulaw mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal ritonavir, is-suxxettibilità biex jingħažlu PIs oħra tista' tonqos minħabba *cross-resistance*. Għal informazzjoni speċifika dwar mutazzjonijiet tal-protease assoċjati ma' rispons imnaqqas għal dawn is-sustanzi, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC ta' impedituri tal-protease oħra jew aġġornamenti uffiċjali li jsiru kontinwament.

Data klinika farmakodinamika

Fil-bidu ritonavir kien żviluppat u approvat b'doża massima ta' kuljum ta' 1 200 mg kuljum bħala sustanza antiretrovirali awtonoma. Il-linji gwida attwali tat-trattament jirrakkomandaw l-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku ta' impedituri oħra tal-protease f'doži ta' kuljum aktar baxxi, u jintuża l-aktar komuni f'doži ta' 100 sa 200 mg/jum. L-SmPCs tal-impedituri tal-protease mogħtija miegħu jiddeskrivu l-iżvilupp kliniku għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku.

Użu fl-Adulti

Studju kkontrollat komplut fl-1996 li sar b'ritonavir bhala terapija addizzjonali f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li kienu ttrattati b'mod estensiv minn qabel b'analogi ta' nucleoside u b'ghadd ta' ċelluli CD4 fil-linja bażi ta' ≤ 100 ċellula/ μ l, wera tnaqqis fil-mortalità u fl-avvenimenti li jiddefinixxu l-AIDS. Il-medja tat-tibdil medju mill-linja bażi għal-livelli ta' RNA ta' HIV fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa kienet 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-iktir nucleosides użati b'mod frekwenti f'dan l-istudju kienu zidovudine, stavudine, didanosine u zalcitabine.

Fi studju komplut fl-1996 li fih ħadu sehem pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stadju inqas avvanzat (CD4 200-500 ċellula/ μ l) li ma kinux ingħataw terapija antiretrovirali qabel, ritonavir flimkien ma' zidovudine jew waħdu naqqas it-tagħbija virali fil-plażma u żied l-għadd ta' ċelluli CD4. Il-medja tat-tibdil medju mill-linja bażi għal-livelli ta' RNA ta' HIV fuq perjodu ta' 48 ġimgħa kienet 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 minhabba l-possibbiltà tal-iżvilupp ta' rezistenza kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi prova *open label* kompluta fl-1998 fi tfal klinikament stabbli infettati bl-HIV, kien hemm, wara trattament ta' 48 ġimgħa, differenza sinifikanti ($p = 0.03$) fil-livelli traċċabbli ta' RNA favur kors ta' dożaġg tripli (ritonavir, zidovudine u lamivudine).

Fi studju komplut fl-2003, 50 tifel u tifla ta' età minn 4 ġimgħat sa sentejn li kienu infettati b'HIV-1 u li qatt ma kienu ħadu impedituri tal-protease u lamivudine qabel irċewew 350 jew 450 mg/m² ritonavir kull 12-il siegħa mogħti flimkien ma' 160 mg/m² zidovudine kull 8 siegħat u 4 mg/kg lamivudine kull 12-il siegħa. Fl-analiżi tal-intenzjoni biex jiġu ttrattati, 72% u 36% tal-pazjenti laħqu tnaqqis fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' ≤ 400 kopja/ml f'Ġimgħa 16 u 104, rispettivament. Ir-rispons kien simili fiż-żewġ korsijiet ta' dożaġg u matul l-etajiet tal-pazjenti.

Fi studju komplut fl-2000, 76 tifel u tifla ta' età minn 6 xhur sa 12-il sena, li kienu infettati b'HIV-1 u li qatt ma kienu ħadu impedituri tal-protease u lamivudine u/jew stavudine qabel irċewew ritonavir 350 or 450 mg/m² kull 12-il siegħa mogħtija ma' lamivudine u stavudine. Fl-analiżi tal-intenzjoni biex jiġu ttrattati, 50% u 57% tal-pazjenti fil-gruppi b'doża ta' 350 and 450 mg/m² rispettivament, laħqu tnaqqis fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma ta' ≥ 400 kopja/ml f'Ġimgħa 48.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

M'hemm l-ebda formulazzjoni parenterali ta' ritonavir, għalhekk l-ammont ta' kemm ritonavir jiġi assorbit u l-bijodisponibilità assoluta għadhom ma ġewx determinati. Il-farmakokinetika ta' ritonavir matul korsijiet ta' doži multipli giet studjata f'pazjenti adulti voluntiera infettati bl-HIV li ma kinux saġma. Wara l-għoti ta' doži multipli l-akkumulazzjoni ta' ritonavir hija ftit inqas minn dik imbassra għal doża waħda, u dan minhabba żieda fit-tneħħija apparenti (C_I/F) relatata mal-ħin u mad-doża. Il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' ritonavir jonqsu maaż-żmien, possibbilment minhabba induzzjoni tal-enzimi, imma deheru jstabilizzaw ruħhom wara ġimgħtejn. Ma' żieda fid-doża, il-ħin biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (T_{max}) baqa' l-istess, ta' bejn wieħed u iehor 4 sigħat. Il-medja tat-tneħħija permezz tal-kliewi kienet ta' inqas minn 0.1 l/siegħa, u baqgħet relattivament kostanti matul il-firxa tad-dożaġg.

Il-parametri farmakokinetiċi osservati b'diversi skemi ta' dożaġg ta' ritonavir waħdu huma muriġa fit-tabella t'hawn taħt. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ritonavir wara l-għoti ta' pillola waħda ta' doża ta' 100 mg, huma simili għal dawk tal-kapsula ratba tal-ġelatina ta' 100 mg f'kondizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel.

Kors ta' Dożaġġ ta' Ritonavir				
	100 mg darba kuljum	100 mg darbtejn kuljum ¹	200 mg darba kuljum	200 mg darbtejn kuljum
C _{max} (µg/ml)	0.84 ± 0.39	0.89	3.4 ± 1.3	4.5 ± 1.3
C _{trough} (µg/ml)	0.08 ± 0.04	0.22	0.16 ± 0.10	0.6 ± 0.2
AUC _{12 jew 24} (µg•siegħa/ml)	6.6 ± 2.4	6.2	20.0 ± 5.6	21.92 ± 6.48
t _½ (siegħa)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (L/siegħa)	17.2 ± 6.6	16.1	10.8 ± 3.1	10.0 ± 3.2

¹ Valuri espressi bħala medji ġeometriċi. Nota: ritonavir ingħata wara ikla għall-korsijiet ta' dożaġġ elenkati kollha.

L-interazzjoni farmakokinetika bejn ritonavir u indinavir ġiet evalwata f'5 gruppi ta' voluntiera adulti f'saħħithom fi studju *open label, randomised* u ta' hafna doži. Fi stat fiss, ritonavir żied il-konċentrazzjonijiet ta' indinavir fil-plażma bl-erja taħt il-kurva (AUC - *area under the curve*) tiżdied sa 475% u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) tiżdied sa 110%.

Fi studju biex tiġi evalwata l-interazzjoni farmakokinetika bejn ritonavir u saquinavir f'voluntiera f'saħħithom f'6 gruppi ta' studju *crossover* b'doża waħda, l-ġoti flimkien ta' ritonavir u saquinavir irrizzulta f'żieda ta' > 50 darba fl-AUC u żieda ta' 22 darba fis-C_{max} ta' saquinavir.

Effetti tal-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

L-ikel inaqqas kemmxejn il-biodisponibiltà tal-pillola Norvir. It-teħid ta' doża waħda ta' 100 mg ta' Norvir bħala pillola ma' ikla li fiha kontenut ta' xaham moderat (857 kcal, 31% tal-kaloriji mix-xaham) jew ma' ikla li fiha kontenut għoli ta' xaham (907 kcal, 52% tal-kaloriji mix-xaham) ġie assoċjat ma' tnaqqis medju ta' 20-23% fl-AUC u C_{max} ta' ritonavir

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (V_{B/F}) ta' ritonavir huwa bejn wieħed u ieħor 20 – 40 l wara doża waħda ta' 600 mg. L-irbit ta' ritonavir mal-proteini fil-plażma tal-bniedem huwa ta' bejn wieħed u ieħor 98-99% u huwa kostanti tul il-medda ta' konċentrazzjoni ta' 1.0 - 100 µg/ml. Ritonavir jintrabat b'affinitajiet komparabbli, kemm ma' alpha 1-acid glycoprotein (AAG) uman, kif ukoll mal-albumina tas-serum tal-bniedem (HAS - *human serum albumin*).

Studji dwar id-distribuzzjoni fit-tessuti b'ritonavir ittikkettat b'¹⁴C li saru fuq il-firien, urew li l-fwied, l-adrenali, il-frixa, il-kliwi u t-tirojde kellhom l-oġġla konċentrazzjonijiet ta' ritonavir. Proporzjonijiet tat-tessuti għall-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 1 imkejjla fil-glandoli limfatiċi tal-firien jindikaw li ritonavir jinfirex fit-tessuti limfatiċi. Ritonavir jippenetra minimament fil-moħħ.

Bijotrasformazzjoni

Ġie innutat li ritonavir huwa metabolizzat b'mod estensiv mis-sistema taċ-ċitokrom P450 tal-fwied, primarjament mill-familja tal-isozima CYP3A, u b'mod inqas mill-isoforma CYP2D6. Studji fuq l-annimali, 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 tal-ossidazzjoni isopropylthiazole (M-2) huwa l-metabolit prinċipali u għandhu attività antivirali simili għal dik tal-medicina originali. Iżda l-AUC tal-metabolit M-2 kienet bejn wieħed u ieħor 3% tal-AUC tal-medicina originali.

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

Eliminazzjoni

Studji fuq il-bniedem li saru b'ritonavir radjutikkettat urew li l-eliminazzjoni ta' ritonavir saret prinċipalment permezz tas-sistema epatobiljari: bejn wiehded u ieħor 86% tar-radjutikkettar kien irkuprat mill-ippurgar, li parti minnu hu mistenni li jkun ritonavir li ma jkunx ġie assorbit. F'dawn l-istudji ma ġiex misjub li l-eliminazzjoni permezz tal-kliwi hija r-rotta prinċipali għall-eliminazzjoni ta' ritonavir. Dan kien konsistenti ma' dak li ġie osservat fi studju fuq l-annimali.

Populazzjonijiet Speċjali

Ma ġew innutati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fl-AUC jew $f'C_{max}$ bejn irġiel u nisa. Il-parametri farmakokinetiċi ta' ritonavir ma kinux assoċjati b'mod statistikament sinifikanti mal-piż tal-ġisem jew mal-massa tal-ġisem bla xaham. L-esponimenti għal ritonavir fil-plażma f'pazjenti b'età ta' 50 – 70 sena meta ddożati b'100 mg flimkien ma' lopinavir jew b'dożi akbar mingħajr impedituri tal-protease oħra, huma simili għall-esponimenti osservati f'adulti iżgħar.

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied

Wara l-ġħoti ta' dożi multipli ta' ritonavir lil voluntiera f'saħħithom (500 mg darbtejn kuljum) u lil individwi b'indeboliment tal-fwied li jvarja minn ħafif sa moderat (*Child Pugh* Klassi A u B, 400 mg darbtejn kuljum), l-esponiment għal ritonavir wara normalizzazzjoni tad-doża ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi.

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ritonavir ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment renali. Madanakollu, peress li t-tneħħija ta' ritonavir permezz tal-kliwi hija żgħira ħafna, mhux mistenni tibdil fit-tneħħija totali mill-ġisem f'pazjenti b'indeboliment renali.

Pazjenti pedjatriċi

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal infettati bl-HIV b'età ta' iżjed minn sentejn, li kienu qegħdin jirċievu dożi li jvarjaw minn 250 mg/m² darbtejn kuljum sa 400 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet ta' ritonavir li ntlahqu f'pazjenti pedjatriċi wara doża ta' 350 sa 400 mg/m² darbtejn kuljum kienu komparabbli ma' dawk li ntlahqu f'adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wiehded u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Matul il-gruppi ta' doża differenti it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (cl/F/m²) kienet bejn wiehded u ieħor 1.5 sa 1.7 darbiet aktar mghaġġla f'pazjenti pedjatriċi li kellhom iżjed minn sentejn, milli f'individwi adulti.

Il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss ta' ritonavir ġew evalwati fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn infettati bl-HIV, li kienu qegħdin jirċievu dożi li jvarjaw minn 350 sa 450 mg/m² darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet ta' ritonavir f'dan l-istudju kienu jvarjaw ħafna, u b'xi mod, kienu inqas minn dawk li ntlahqu mill-adulti li kienu qegħdin jirċievu 600 mg (bejn wiehded u ieħor 330 mg/m²) darbtejn kuljum. Matul il-gruppi ta' doża differenti, it-tneħħija ta' ritonavir mill-ħalq (cl/F/m²) naqqset mal-età, b'valuri medjana ta' 9.0 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' inqas minn 3 xhur, 7.8 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' bejn 3 xhur u 6 xhur u 4.4 L/sieġha/m² fi tfal b'età ta' bejn 6 xhur u 24 xahar.

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

Studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fl-annimali identifikaw l-organi ewlenin fil-mira bħala l-fwied, ir-retina, l-glandola tat-tirojde u l-kilwa. Tibdil fil-fwied kien jinvolvi elementi epatoċellulari, biljarji u fagoċitiċi u kien akkompanjat minn żidiet fl-enzimi epatiċi. Iperplasija tal-epitelju tal-pigment tar-retina (RPE - *retinal pigment epithelium*) u degenerazzjoni tar-retina ġew osservati fl-istudji kollha li saru b'ritonavir fuq annimali gerriema, iżda ma ġewx innutati fil-klieb. Evidenza ultrastrutturali tissuggerixxi li dan it-tibdil fir-retina jista' jkun sekondarju għall-fosfolipidosi. Madankollu provi kliniċi ma' żvelaw l-ebda evidenza ta' tibdil fl-ġhajnejn fil-bniedem ikkawżat mill-prodott mediċinali. Kull tibdil fit-tirojde ġie imreġġa' lura wara li twaqqaf ta' ritonavir. Investigazzjonijiet kliniċi fuq il-bniedem ma' żvelaw l-ebda tibdil klinikament sinifikanti f'testijiet dwar il-funzjoni tat-tirojde. Tibdil fil-kliwi, inkluża degenerazzjoni tubulari, infjammazzjoni kronika u proteina fl-awrina ġew innutati fil-firien, u huma kkunsidrati bħala li jistgħu jiġu attribwiti għall-

marda spontanja relatata mal-ispeċi. Barra minn dan, fi provi kliniċi ma ġew innotati l-ebda anormalitajiet sinifikanti b'mod kliniku fil-kliwi.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp osservat fil-firien (mewt tal-embriju, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u ttardjar tal-ossifikazzjoni u tibdil vixxerali, li jinkludi ttardjar fl-inżul tat-testikoli fil-borża) seħħ fil-biċċa l-kbira b'dożaġġ tossiku għall-omm. Effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-fniek (mewt tal-embriju, tnaqqis fin-numru ta' frieħ u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu) seħħ b'dożaġġ tossiku għall-omm.

F'serje shiħa ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluża l-analiżi ta' mutazzjoni betterika bl-lura ta' *Ames* bl-użu ta' *S. typhimurium* u *E. coli*, l-analiżi tal-linfoma fil-ġurdien, it-test tal-mikronukleju fil-ġurdien u analiżi ta' aberrazzjoni fil-kromożomi f'linfoċiti umani, ma ġiex misjub li ritonavir huwa mutageniku jew klastogeniku.

Studji fit-tul dwar ir-riskju ta' kanċer ta' ritonavir fil-ġrieden u l-firien żvelaw potenzjal tumorigeniku speċifiku għal dawn l-ispeċi, iżda huma kkunsidrati bħala ta' mingħajr rilevanza għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-pillola:

Copovidone
Sorbitan laurate
Calcium hydrogen phosphate, anidru
Silica, colloidal anidru
Sodium stearyl fumarate

Il-kisja b'rita:

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-flixkun oriġinali biex tilqa' mill-umdità.

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

Il-pilloli Norvir huma fornuti fi flieken bojod magħmula minn high density polyethylene (HDPE), magħluqa b'għotjin magħmula minn polyethylene.

Hemm disponibbli tliet daqsijiet ta' pakketti ta' pilloli Norvir:

- Flixxun ta' 30 pillola
- Flixxun ta' 60 pillola
- Pakkett multiplu li fih 90 pillola (3 fliexken ta' 30 pillola) miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/005-007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Awwissu 1996

Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta' Awwissu 2006

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pilloli miksija b'rita u trab għal suspensjoni orali

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, il-Ġermanja

Trab għal suspensjoni orali biss

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, L-Olanda

jew

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), L-Italja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-PSURs għal dan il-prodott skont ir-rekwiżiti li huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

NORVIR TRAB GĦAL SUSPENSJONI ORALI - Kartuna li fiha 30 qratas u kull qartas fiha 100 mg ta' ritonavir

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg trab għal suspensjoni orali
ritonavir

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

Kull qartas fiha 100 mg ta' ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 qratas ta' trab għal-suspensjoni orali
Kartuna fiha ukoll tazza tat-tahlit u żewġ siringi għal dożaġġ orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Ahžen f' temperatura taht 30°C.

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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Norvir 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

NORVIR TRAB GĦAL SUSPENSJONI ORALI - Test tat-Tikketta tal-Qartas

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Norvir 100 mg trab għal suspensjoni orali
ritonavir
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PARTI INDIVIDWALI

100 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

NORVIR PILLOLI MIKSIJA B'RITA – KARTUNA BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Norvir 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

Kull pillola fiha 100 mg ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Il-pilloli Norvir għandhom jittieħdu mal-ikel.
Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jiġu mimgħuda, miksura jew mgħaffġa.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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

Għatu li ma jinfetħx mit-tfal.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Norvir 100 mg pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

NORVIR PILLOLI MIKSIJA B'RITA – Test tat-Tikketta tal-Flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

Kull pillola fiha 100 mg ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Ahżen fil-flixxun oriġinali.

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
--

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

NORVIR PILLOLI MIKSIJA B'RITA – Pakkett multipli li fih 90 pillola (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita bil-kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

Kull pillola fiha 100 mg ritonavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Il-pilloli Norvir għandhom jittiehdu mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jiġu mimgħuda, imkissra 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

Għatu li ma jinfetħx mit-tfal

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxkun 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Norvir 100 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

**TEST TAT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN TAL-PILLOLI MIKSIJA B'RITA NORVIR – 3
FLIEXKEN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Norvir 100 mg pilloli miksiya b'rita
ritonavir

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

Kull pillola fiha 100 mg ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksiya b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixkun oriġinali

**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
--

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

EU/1/96/016/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Norvir 100 mg trab għal suspensjoni orali 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 giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju 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 Norvir u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tiehdu Norvir
3. Kif għandek tiehu Norvir
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Norvir
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Norvir u għalxiex jintuża

Norvir fih is-sustanza attiva ritonavir. Norvir huwa impeditur tal-protease użat flimkien ma' medicini oħra kontra l-HIV (antiretrovirali) bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku) biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Bħala sustanza li żżid l-effett, Norvir ma jittrattax direttament l-HIV tiegħek, iżda jżid il-livelli ta' impedituri tal-protease oħra fid-demm biex itejjeb l-effett tagħhom halli jikkontrollaw l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek l-aħjar kombinazzjoni ta' medicini għalik.

Norvir jintuża fit-tfal li għandhom sentejn jew aktar, fl-adolesxenti 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 tiehdu Norvir

Tihux Norvir

- jekk inti allergiku għal ritonavir jew għal xi sustanza oħra ta' Norvir (ara sezzjoni 6).
- jekk inti għandek mard serju tal-fwied.
- jekk bħalissa qiegħed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:
 - astemizole jew terfenadine (użati b'mod komuni biex jittrattaw 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 għat-trattament tal-emigranja);
 - 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/jew inaqqsu l-ansjetà);

- clozapine, pimozide (użati biex jittrattaw ħsbijiet jew emozzjonijiet li mhumiex normali);
- quetiapine (użat biex jittratta l-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri);
- lurasidone (użat biex jittratta d-depressjoni);
- ranolazine (użat biex jittratta uġiġh kroniku fis-sider [aġina]);
- pethidine, propoxyphene (użati biex itaffu l-uġiġh);
- cisapride (użat biex itaffi ċerti problemi fl-istonku);
- 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 jittrattaw it-tkabbir tal-glandola tal-prostata);
- fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet bil-batterji);
- sildenafil jekk int tbat minn marda tal-pulmun li tissejjah pressjoni għolja fl-arterji pulmonari li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs. Pazjenti li m'għandhomx din il-marda jistgħu jużaw sildenafil għall-impotenza (disfunzjoni erettili) taħt is-superviżjoni tat-tabib tagħhom (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Norvir**);
- avanafil jew vardenafil (użati biex jittrattaw disfunzjoni erettili);
- colchicine (użat biex jittratta l-gotta) jekk għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Norvir**);
- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) peress li dan jista' jwaqqaf lil Norvir milli jaħdem kif suppost. St John's wort jintuża spiss f'mediċini mill-ħxejjex li tista' tixtri mingħajr riċetta.

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 Norvir.

Aqra ukoll il-lista ta' mediċini taħt 'Mediċini oħra u Norvir' għall-użu flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Norvir.

Informazzjoni Importanti

- Jekk Norvir jittieħed flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, huwa importanti li taqra wkoll b'attenzjoni il-fuljetti ta' tagħrif li jiġu ma' dawn il-mediċini l-oħra. Jista' jagħti l-kas li jkun hemm informazzjoni addizzjonali f'dawn il-fuljetti ta' tagħrif dwar sitwazzjonijiet fejn Norvir għandu jiġi evitat. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar Norvir (ritonavir) jew fuq il-mediċini l-oħra preskritti, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Norvir mhuwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV jew l-AIDS.
- Persuni li jkunu qegħdin jiehdu Norvir 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 Norvir.

Għid lit-tabib tiegħek jekk int għandek/kellek:

- Storja ta' **mard tal-fwied**.
- **Epatite B jew C** u qiegħed jiġi ttrattat b'taħlita ta' sustanzi antiretrovirali, peress li int tinsab f'riskju akbar ta' reazzjoni avversa severa li tista' tkun ta' periklu għal ħajtek minħabba l-effett fuq il-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demmm b'mod regolari biex jiġi ċċekkjat li l-fwied tiegħek qiegħed jaħdem tajjeb.
- **Emofilja**, peress li kien hemm rapporti ta' żieda fil-ħruġ ta' demmm f'pazjenti li jbatu mill-emofilja u li qegħdin jiehdu din it-tip ta' mediċina (impedituri tal-protease). Ir-raġuni ta' dan għadu mhux magħruf. Jista' jkollok bżonn mediċina addizzjonali biex tgħin lid-demmm jagħqad (fattur VIII), sabiex tikkontrolla kwalinkwe ħruġ ta' demmm.

- **Disfunzjoni erettili**, peress li l-mediċini użati għat-trattament tad-disfunzjoni erettili jistgħu jikkawżaw pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul
- **Dijabete**, peress li f'każ ta' xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu l-impedituri tal-protease, kien hemm rapporti ta' każijiet fejn id-dijabete marret għall-agħar jew fejn żviluppaw id-dijabete (dijabete *mellitus*).
- **Marda tal-kliewi (renali)**, peress li t-tabib tiegħek jista' jkun li jkollu bżonn jiċċekkja id-doża tal-mediċini l-oħra (bħal impedituri tal-protease).

Għid lit-tabib tiegħek jekk int jkollok:

- **Dijarea jew rimettar** li mhux qiegħed imur 'il quddiem (persistenti), għaliex dan jista' jnaqqas kemm jaħdmu tajjeb il-mediċini li inti qiegħed tiehu.
- **Dardir** (nawsja), **rimettar** jew jekk għandek **uġiġh fl-istonku**, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite). Xi pazjenti li jiehdu Norvir jistgħu jiżviluppaw problemi severi fil-frixa. Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk dan japplika għalik.
- **Sintomi ta' infezzjoni** – għarraf lit-tabib tiegħek immedjatement. Xi pazjenti li għandhom l-infezzjoni tal-HIV fi stadju avanzat (AIDS) li mbagħad jibdew trattament kontra l-HIV jistgħu jiżviluppaw is-sintomi ta' infezzjonijiet li huma kellhom fil-passat anke jekk ma kienux jafu li kellhom dawn l-infezzjonijiet. Huwa maħsub li dan jiġri minħabba l-fatt li r-rispons immuni tal-ġisem jitjieb u jgħin lill-ġisem biex jiġġielew dawn l-infezzjonijiet. Barra infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm ukoll disturbi awtoimmuni (kondizzjoni li sseħħ meta is-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħithom tal-ġisem) wara li tibda tiehu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal dgħjufija fil-muskoli, dgħjufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbagħad timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività, jekk jogħġbok għarraf minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tfittex trattament meħtieġ.
- **Ebusija fil-ġogi, wegħat 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 jiehdu numru ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw din il-marda.
- **Uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija**, speċjalment flimkien ma' terapija antiretrovirali li tinkludi impedituri tal-protease u analogi ta' nukleoside. F'każijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji (Ara sezzjoni 4 **Effetti sekondarji possibbli**).
- **Sturdament, thossok li se jtik hass hażin, hass hażinijiet jew thabbit tal-qalb mhux normali**. Xi pazjenti li jkunu qed jiehdu Norvir jista' jkollhom tibdil fl-elettrokardjogramm (ECG). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek xi difett fil-qalb jew difett fis-sistema li tikkontrolla r-ritmu tat-tahbit tal-qalb.
- Jekk għandek xi diffikultajiet oħra relatati mas-saħħa, iddiskutihom mat-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

Norvir mhuwiex rakkomandat fi tfal ta' taħt is-sentejn.

Mediċini oħra u Norvir

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluzi mediċini li jiġu akkwistati mingħajr riċetta tat-tabib. Hemm xi mediċini li inti assolutament ma tistax tiehu ma' Norvir. Dawn huma mnizżla qabel fis-sezzjoni 2, taħt '**Tihux Norvir**'. Hemm mediċini oħra li jistgħu jintużaw biss f'ċerti ċirkostanzi kif deskritt hawn taħt.

It-twissijiet li ġejjin jistgħu japplikaw meta Norvir jintuża bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku) flimkien ma' mediċini oħra.

Jekk int qiegħed tiehu xi wahda mill-mediċini mnizzla hawn taħt, għid lit-tabib tiegħek, għax hemm bżonn li tittiehed attenzjoni speċjali.

- **Sildenafil jew tadalafil** għall-impotenza (disfunzjoni erettili). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li tiġi mnaqqsa d-doża u/jew il-frekwenza tal-użu ta' dawn il-mediċini biex tiġi evitata pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul. M'għandekx tiehu Norvir ma' sildenafil jekk inti tbat minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara wkoll sezzjoni 2. **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tiehdu Norvir**). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu tadalafil għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari.
- **Colchicine** (għall-gotta) peress li Norvir jista' jgħolli l-livelli ta' din il-mediċina fid-demmm. M'għandekx tiehu Norvir ma' colchicine jekk għandek problemi fil-kliwi u/jew fil-fwied (ara wkoll is-sezzjoni '**Tihux Norvir**' hawn fuq).
- **Digoxin** (mediċina għall-qalb). Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jaġġusta d-doża ta' digoxin u jzommok taħt l-osservazzjoni tiegħu waqt li inti tkun qiegħed tiehu digoxin u Norvir, biex tevita li jkollok problemi tal-qalb.
- **Kontraċettivi li fihom l-ormoni** li fihom ethinyl oestradiol għax Norvir jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn il-mediċini. Huwa rakkomandat li minflok jintuża kondom jew metodu ieħor ta' kontraċezzjoni li ma fihx ormoni. Jista' jkun ukoll li tinnota ħruġ ta' demm irregolari mill-guf jekk inti tiehu dan it-tip ta' kontraċettiv li fih l-ormoni flimkien ma' Norvir.
- **Atorvastatin jew rosuvastatin** (għall-kolesterol għoli) għax Norvir jista' jżid il-livelli fid-demmm ta' dawn il-mediċini. Tkellem mat-tabib tiegħek qabel tiehu mediċini li jnaqqsu l-kolesterol flimkien ma' Norvir (ara ukoll '**Tihux Norvir**' hawn fuq).
- **Sterojdi** (eż. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) għax Norvir jista' jżid il-livelli fid-demmm ta' dawn il-mediċini li jista' jwassal għas-sindrome ta' *Cushing* (*Cushing's syndrome*) (żvilupp ta' wiċċ tond) u jnaqqas il-produzzjoni tal-ormon cortisol. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid inaqqaslek id-doża tal-isterojd jew jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek aktar mill-qrib.
- **Trazodone** (mediċina għad-depressjoni) għax jistgħu jseħħu effetti mhux mixtieqa, bħal nawsja, sturdament, pressjoni baxxa u ħass ħażin meta dan jittiehed flimkien ma' Norvir.
- **Rifampicin** (użat għat-tuberkulosi) għax tista' tiġi kkawżata ħsara serja fil-fwied meta jittiehdu flimkien ma' Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (użat għall-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari) għax Norvir jista' jżid il-livelli ta' dawn il-mediċini fid-demmm.

Hemm mediċini li ma jistgħux jithalltu flimkien ma' Norvir għax l-effetti tagħhom jistgħu jiżiedu jew jonqsu meta dawn jittiehdu flimkien. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek ikollu bżonn jagħmillek ċerti testijiet, ibiddel id-doża jew jimmonitorja b'mod regolari. Din hi r-raġuni għaliex inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk int qiegħed tiehu xi mediċini, inklużi dawk li xtrajt inti stess mingħajr riċetta tat-tabib jew prodotti mill-ħxejjex, iżda hu partikolarment importanti li ssemmi dawn:

- amfetamina jew derivattivi tal-amfetamina;
- antibijotiċi (eż. erythromycin, clarithromycin, rifabutin);
- trattamenti kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine);
- mediċini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (eż. fostamatinib);
- mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepressanti (eż. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazadone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone);
- mediċini kontra l-funġi (eż. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
- antistamini (eż. loratidine, fexofenadine);
- mediċini antiretrovirali, inklużi impedituri tal-protease tal-HIV (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), impedituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI), u oħrajn (maraviroc, raltegravir);

- mediċina kontra t-tuberkulozi (bedaquiline u delamanid);
- mediċina antivirali użata biex tittratta infezzjoni kronika tal-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*) fl-adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir u simeprevir);
- mediċina kontra l-ansjetà, buspirone;
- mediċina kontra l-ażżma, theophylline, salmeterol;
- atovaquone, mediċina użata għat-trattament ta' ċertu tip ta' pnemonja u malarja;
- buprenorphine, mediċina użata għat-trattament ta' uġiġh kroniku;
- bupropion, mediċina użata biex tghinek tieqaf tpejjep;
- mediċini għall-epilessija (eż. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, phenytoin);
- mediċini għall-qalb (eż. disopyramide, mexiletine u antagonisti tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine, diltiazem u nifedipine);
- mediċini li jaħdmu fuq is-sistema immuni (eż. cyclosporine, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojda);
- morfina u mediċini simili għall-morfina użati għat-trattament ta' uġiġh kbir ħafna (eż. methadone, fentanyl);
- pilloli li jgħinuk torqod (eż. alprazolam, zolpidem) kif ukoll midazolam li tingħata permezz ta' injezzjoni;
- kalmanti (eż. haloperidol, risperidone, thioridazine);
- colchicine, trattament għall-gotta.

Hemm xi mediċini li inti assolutament ma tistax teħodhom ma' Norvir. Dawn huma mnizzla aktar 'il fuq fis-sezzjoni 2, taħt '**Tihux Norvir**'.

Meta tiehu Norvir ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3.

Tqala u treddiġh

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

Hemm ammont kbir ta' informazzjoni dwar l-użu ta' ritonavir (is-sustanza attiva f'Norvir) waqt it-tqala. B'mod ġenerali, nisa tqal ingħataw ritonavir wara l-ewwel tliet xhur tat-tqala bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku), flimkien ma' impedituri ohra tal-protease. Norvir ma deherx li jżid 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

Norvir jista' jikkawża sturdament. Jekk inti tkun affetwat, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif għandek tiehu Norvir

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

Għal dozi eżatti ta' ammonti ta' 100 mg (100 jew 200 mg) ferra il-kontenut kollu ta' kull qartas fuq ikel artab (zalza tat-tuffieħ jew pudina tal-vanilla) jew hallat ma' ammont żgħir ta' likwidu (ilma, ħalib taċ-ċikkulata , jew formula għat-trabi) u kkonsma l-porzjon kollu.

Għal doži inqas minn ammonti ta' 100 mg jew doži bejn ammonti ta' 100 mg, il-kontenut tal-qartas kollu għandu jiġi mħallat ma' likwidu u mbagħad għandu jiġi ddożat skont il-volum f'mL xieraq kif intqal lilek mit-tabib tiegħek billi tuża s-siringa għal dożaġġ orali.

Għall-ghoti bl-użu ta' tubu għall-alimentazzjoni segwi l-istruzzjonijiet fis-sezzjoni 'Kif għandi niehu d-doża korretta ta' trab għal suspensjoni orali Norvir mħallat ma' likwidu?' **Uża ilma biex thawwad il-mediċina** u segwi l-istruzzjonijiet tat-tubu tal-alimentazzjoni biex tagħti l-mediċina.

Id-doża rakkomandata ta' Norvir hija:

- Norvir jintuża biex iżid l-effetti ta' mediċini oħra kontra l-HIV. Id-doża tipika għall-adulti hija qartas 1 darba jew darbtejn kuljum jew 2 qratas darba kuljum. Għal aktar rakkomandazzjonijiet fid-dettal dwar id-dożaġġ, inkluż id-dożaġġ għat-tfal, ara l-Fuljett ta' Tagħrif tal-mediċini kontra l-HIV li Norvir ikun qiegħed jingħata magħhom.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-dożaġġ li inti għandek tiegħu.

Norvir għandu jittiehed kuljum biex jgħin biex jiġi kkontrollat l-HIV, u dan irrispettivament minn kemm inti thossok aħjar. Jekk xi effett sekondarju qiegħed iżommok milli tiegħu Norvir, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Waqt episodji ta' dijarea, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ.

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

It-trab għal suspensjoni orali Norvir iħalli ċerta toġhma hażina wara li tiegħu. Biex tgħin halli tehles mit-toġhma hażina tista' tiekol butir tal-karawett, tahlita ta' ġellewż u ċikkulata jew ġulepp tal-passolina sewda immedjatament wara li tiegħu l-mediċina.

Ipprepara biss doża waħda kull darba billi tuża l-ammont tajjeb ta' qratas. Meta thallat it-trab mal-ikel jew likwidu, kun ċert li tiegħu d-doża kollha fi żmien sagħtejn. Thallatx Norvir ma' xi haġa oħra mingħajr ma' tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Kif għandi niehu d-doża korretta ta' trab għal suspensjoni orali Norvir mħallat mal-ikel (qartas shih)?

Segwi l-istruzzjonijiet t'hawn taht:

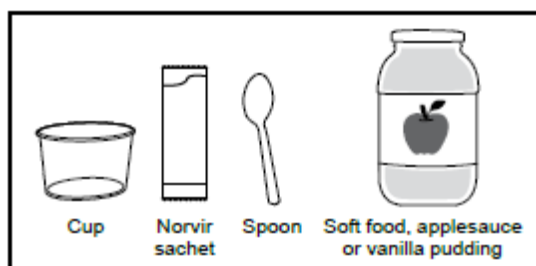


Figura 1

Pass 1. Qabel thallat doża ta' Norvir, iġbor l-provvisti li ġejjin: (ara Figura 1).

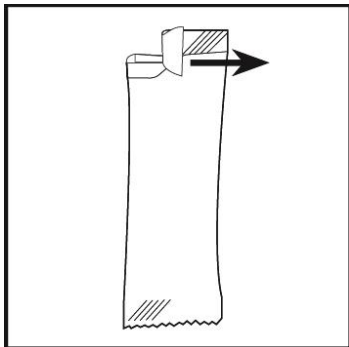
Pass 2. Iċċekkja l-preskrizzjoni għan-numru ta' qratas jew ċempel lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

Pass 3. Qabel tuża t-tazza tat-tahlit għall-ewwel darba, aħsel it-tazza b'ilma shun u sapun tal-platti. Lahlaħha u halliha tinxef b'mod naturali.



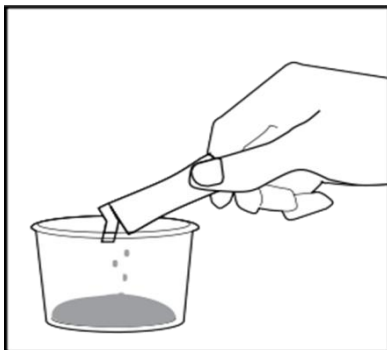
Pass 4. Poġġi porzjon żgħir ta' ikel artab (zalza tat-tuffieħ jew pudina tal-vanilla) ġo tazza (ara Figura 2).

Figura 2



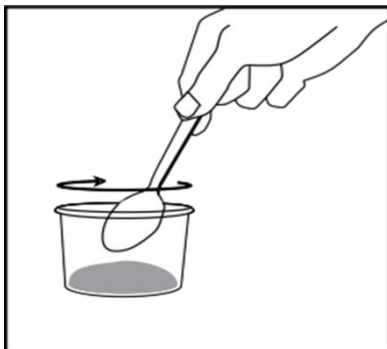
Pass 5. Qatta u iftaħ il-qartas (ara Figura 3).

Figura 3



Pass 6. Ferra it-trab KOLLU mill-qartas għal fuq l-ikel (ara Figura 4).

Figura 4



Pass 7. Hallat sewwa (ara Figura 5).

Figura 5

Pass 8. Itma' l-porzjon lill-pazjent

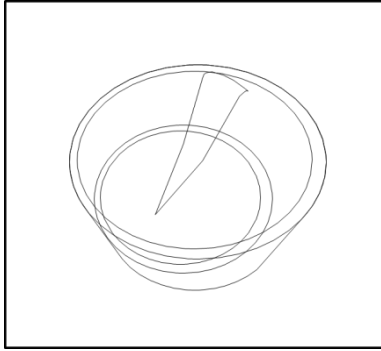


Figura 6

Pass 9. Il-porzjon KOLLU għandu jittiekel (ara Figura 6). Jekk jibqa' **fdal ta' trab**, žid aktar kuċċarini ta' ikel u servi lill-pazjent. *Uża fi żmien sagħtejn.*

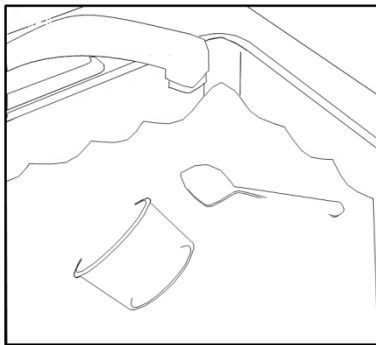


Figura 7

Pass 10. Poġġi l-qartas vojt fiż-żibel. Aħsel u xxotta ż-żona tal-preparazzjoni. Aħsel l-imgharfa u t-tazza fl-ilma sħun u sapun tal-platti minnufih (ara Figura 7). Lahlaħ u hallihom jinxfu b'mod naturali.

Kif għandi niehu d-doża korretta ta' trab għal suspensjoni orali Norvir mħallat ma' likwidu?

Segwi l-istruzzjonijiet t'hawn taht:

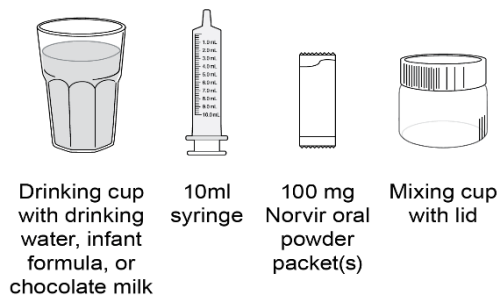
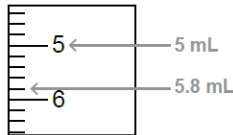


Figura 1

X'għandek bżonn

Qabel thallat doża ta' Norvir, iġbor l-oġġetti muriġa fil-Figura 1.

Jista' jkollok bżonn aktar minn qartas 1 għal kull doża. Iċċekkja t-tikketta tal-preskrizzjoni fuq il-kartuna jew ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk mintix ċert. Jekk teħtieġ aktar minn qartas 1, irrepeti l-passi kollha b'kull qartas.



Bl-użu tas-siringa

Qabel tuża s-siringa għad-dożaġġ, aħsel is-siringa b'ilma sħun u sapun tal-platti. Lahlaħha u ħalliha tinxef b'mod naturali.

Qari tal-iskala

- Kull millilitru (mL) huwa muri bħala numru b'linja kbira.
- Kull 0.2 mL huwa muri bħala linja iżgħar bejn in-numri.

Iċċekkja s-siringa qabel kull użu

Ikollok bżonn tuża siringa ġdida jekk:

- inti ma tistax tnaddaf is-siringa
- inti ma tistax taqra l-iskala
- inti ma tistax iċċaqlaq il-plaġer
- is-siringa għandha l-ħsara jew qed tqattar



Figura 2

Pass 1. Imla s-siringa

- Imbotta l-plaġer kollu fis-siringa.
- Poġġi l-ponta tas-siringa fil-likwidu.
- Bil-mod iġbed il-plaġer lura sal-marka ta' 10 mL fuq is-siringa (ara Figura 2).

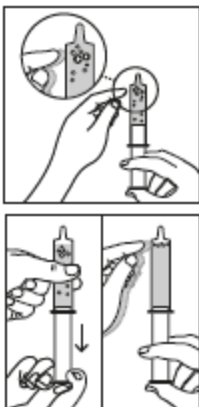


Figura 3

Pass 2. Mexxi xi bżiežaq lejn il-ponta tas-siringa

- Żomm is-siringa bil-ponta tħares 'il fuq.
- Tektek is-siringa bl-id l-oħra tiegħek. Dan se jmexxi xi bżiežaq lejn il-ponta.
- Iġbed il-plaġer 'l isfel. Oqgħod attent li ma tiġbidx il-plaġer il-barra.
- Tektek is-siringa mill-ġdid. Dan se jgħin biex tkisser il-bżiežaq u jiġi żgurat li huma kollha fil-ponta (ara Figura 3)

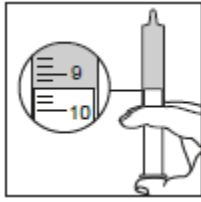


Figura 4

Pass 3. Kejjel il-likwidu

- Żomm is-siringa tippona 'l fuq.
- Bil-mod imbotta l-plaġer sakemm il-quċcata tal-plaġer tasal sa 9.4 mL - b'hekk se tneħhi kwalunkwe bżiejaq mis-siringa (ara Figura 4).

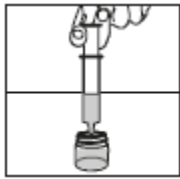


Figura 5

Pass 4. Battal is-siringa

- Imbotta l-plaġer bil-mod biex tbattal il-likwidu mis-siringa fit-tazza tat-taħlit (ara Figura 5).



Figura 6

Pass 5. Ferra t-trab fit-tazza

- Ċarat il-qartas biex tifthu.
- Ferra t-trab kollu fit-tazza tat-taħlit.
- Iċċekkja jekk il-qartas huwiex vojta

Oqgħod attent li ma xxerridx xi trab barra mit-tazza tat-taħlit (ara Figura 6).

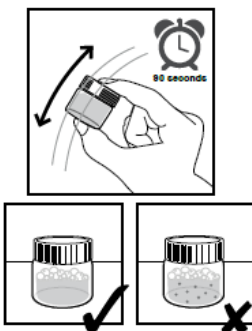


Figura 7

Pass 6. Hallat it-trab u l-likwidu

- Issika l-ġhatu sew u kompli ħawwad it-tazza tat-taħlit bis-saħħa għal mill-inqas 90 sekonda sakemm iċ-ċapep ikunu telqu kollha.
- Iċċekkja għal kwalunkwe ċapep ta' trab. Jekk għad hemm ċapep, kompli ħawwad sakemm ikunu telqu kollha.
- Il-likwidu jista' jidher imdardar - dan huwa aċċettabli.
- Ħalli l-likwidu joqgħod għal 10 minuti u hafna mill-bżiejaq se jisparixxu.
- Int tista' tara xi bżiejaq żgħar fil-wiċċ tal-likwidu - dan huwa aċċettabli wkoll (ara Figura 7).

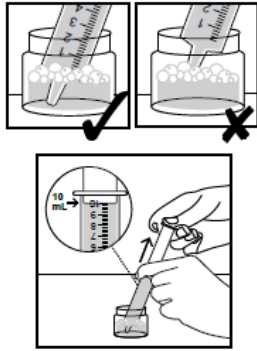


Figura 8

Pass 7. Imla s-siringa

- Imbotta l-plaġer kompletament fis-siringa.
- Poġġi l-ponta tas-siringa fil-qiegħ tat-tazza tat-tahlit.
- Bil-mod iġbed il-plaġer lura sal-marka ta' 10 mL - ipprova tiġbidx b'żewġ fis-siringa (ara Figura 8).

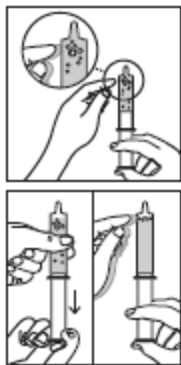


Figura 9

Pass 8. Neħhi kwalunkwe b'żewġ

- Żomm is-siringa bil-ponta t'hares 'il fuq.
- Tektek is-siringa bl-id l-oħra tiegħek. Dan se jmxxi kwalunkwe b'żewġ sal-ponta.
- Iġbed il-plaġer 'l isfel. Oqgħod attent li ma tiġbidx il-plaġer il-barra.
- Tektek is-siringa mill-ġdid biex tkisser il-b'żewġ sabiex dawn ikunu kollha fil-ponta (ara Figura 9).
- Imbotta l-plaġer bil-mod sakemm tara ammont żgħir ta' likwidu fil-ponta tas-siringa.
- Jekk ikun hemm xi b'żewġ tal-arja kbar, żvoġta l-likwidu mis-siringa fit-tazza tat-tahlit u erġa ibda minn Pass 7.

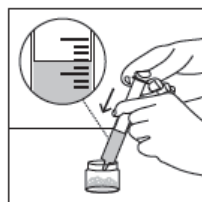


Figura 10

Pass 9. Kejjel id-doża

- Icċekkja t-tikketta tal-preskrizzjoni fuq il-kartuna għad-doża f'mL. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Ipponta s-siringa fit-tazza tat-tahlit u bil-mod imbotta l-plaġer sal-mL korrett għad-doża (ara Figura 10).
- Jekk timbotta 'l barra ħafna likwidu, erġa' ibda minn Pass 7. Oqgħod attent li ma xxeridx likwidu barra mit-tazza tat-tahlit.

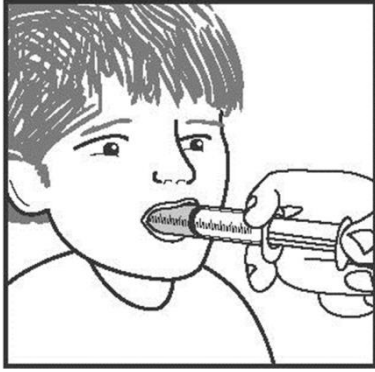


Figura 11

Pass 10. Agħti l-mediċina lill-pazjent

- a. Poġġi l-ponta tas-siringa mal-parti ta' ġewwa tal-haddejn tal-pazjent.
- b. Imbotta l-plaġer bil-mod biex tagħti id-doża kollha (ara Figura 11).
- ċ. Agħti d-doża shiġha lill-pazjent fi żmien sagħtejn wara li jinfetaħ il-qartas.

Pass 11. (Jekk ikun meħtieġ)

Jekk għandek bżonn tuża aktar minn qartas wieħed, irrepeti l-proċess mill-bidu.

Pass 12. Wara li tkun spiċċajt

- a. Poġġi l-qartas vojta u xi mediċina li jkun għad-fadal minn ġot-tazza tat-taħlit f'borża taż-żibel.
- b. Neħhi l-plaġer mis-siringa.
- ċ. Aħsel is-siringa, l-plaġer, t-tazza tat-taħlit u l-għatu b'idejka f'ilma fitel u sapun tal-platti. Laħlaħ bl-ilma u ħallihom jinxfu b'mod naturali. Taħsilhom fil-magna tal-ħasil tal-platti.
- d. Aħsel u nixxef l-erja użata biex tħallat il-mediċina.

Jekk tieġu Norvir aktar milli suppost

Jekk tieġu Norvir aktar milli sippost tista' tesperjenza sensazzjoni ta' nennim, titrix jew sensazzjoni ta' tingiż. Jekk tinduna li inti ħadt aktar Norvir milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew lid-Dipartiment tal-Aċċidenti u tal-Emerġenza tal-eqreb spart minnufih.

Jekk tinsa tieġu Norvir

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

Jekk tieqaf tieġu Norvir

Tieqafx tieġu Norvir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek, anke jekk tkun qiegħed tħossok aħjar. Li tieġu Norvir kif rakkomandat għandu jagħtik l-aħjar ċans biex tittardja l-iżvilupp ta' reżistenza għall-mediċini.

4. Effetti sekundarji possibli

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

Bħal kull mediċina oħra, Norvir jista' jikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Barra minn hekk, l-effetti sekundarji ta' Norvir meta jintuża ma' mediċini antiretrovirali oħra, huma dipendenti fuq dawn il-mediċini l-oħra. Għalhekk huwa importanti li inti taqra b'attenzjoni s-sezzjoni dwar l-effetti sekundarji tal-Fuljetti ta' Tagħrif ipprovduti ma' dawn il-mediċini l-oħra.

Komuni hafna: jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- uġigh fil-parti ta' fuq jew t'isfel tal-istonku
- rimettar
- dijarea (tista' tkun severa)
- thossok imdardar (nawsja)
- fwawar, thoss is-shana
- uġigh ta' ras
- sturdament
- uġigh fil-grizmejn
- sogħla
- stonku mdardar jew indigestjoni
- sensazzjoni ta' tneħħim jew tirżih fl-idejn, fis-saqajn jew madwar ix-xofftejn u l-ħalq
- thossok dgħajjed/dgħajjen
- toġhma ħażina fil-ħalq
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża dgħjufija jew uġigh
- ħakk
- raxx
- uġigh fil-ġogi u uġigh fid-dahar

Komuni: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx fil-ġilda (jista' jkun aħmar, imqabbez u bil-ħakk), nefha severa tal-ġilda u tat-tessuti l-oħra
- ma tkunx tista' torqod (nuqqas ta' rqad)
- ansjetà
- zieda fil-livelli tal-kolesterol
- zieda fil-livelli tal-trigliceridi
- gotta
- fsada fl-istonku
- infjammazzjoni tal-fwied u sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn
- zieda fl-awrina
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- aċċessjonijiet
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm
- għatx (deidratazzjoni)
- mestrwazzjoni esagerata
- gass
- telf ta' aptit
- ulċeri fil-ħalq
- wegħat fil-muskoli (uġigh), sensittività jew dgħjufija
- deni
- tnaqqis fil-piż
- riżultati tat-testijiet tal-laboratorju: tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm (bħal kimika tad-demmm u għadd ta' ċelluli fid-demmm)
- konfużjoni
- diffikultà biex toqgħod attent
- ħass ħazin
- vista mċajpra
- nefha fl-idejn u fis-saqajn
- pressjoni għolja
- pressjoni baxxa u thossok sturdut meta tqum bil-wieqfa
- kesha fl-idejn u fis-saqajn
- akne

Mhux komuni: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- attakk ta' qalb
- dijabete
- insuffiċjenza tal-kliewi

Rari: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna

- reazzjonijiet fil-ġilda severi jew li jpoġġu l-hajja fil-periklu, inklużi b'żiežaq (is-sindrome ta' *Stevens Johnson*, nekrolisi tossika tal-epidermide)
- reazzjoni allergika serja (anafilassi)
- livelli għoljin ta' zokkor fid-demm

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

- ġebel fil-kliewi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok imdardar, jekk qed 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, wegħhat u uġiġh (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqtaq, 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 tiehdu Norvir.**

F'pazjenti li jbatu mill-emofilja tip A u B, kien hemm rapporti ta' żieda fit-telf ta' demm waqt li kienu qegħdin jieħdu dan it-trattament jew immedjatur tal-protease ieħor. Jekk jiġrilek hekk, fittex immedjatement il-parir tat-tabib tiegħek.

Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite (infjammazzjoni tal-fwied) u rament suffeġra, ġew irrappurtati f'pazjenti li jieħdu Norvir. Xi nies kellhom mard ieħor jew kienu qegħdin jieħdu mediċini oħra. Persuni li jbatu minn mard tal-fwied jew mill-epatite jista' jkollhom aggravar tal-mard tal-fwied.

Kien hemm rapporti ta' uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittiehdu prodotti mediċinali biex jitbaxxa l-livell tal-kolesterol, flimkien ma' terapija antiretrovirali, inklużi immedjatur tal-protease u analogi ta' nukleoside. F'okkażjonijiet rari dawn id-disturbi fil-muskoli kienu ta' natura serja (rabbdomijolisi). F'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 id-Dipartiment tal-Aċċidenti u l-Emerġenza tal-eqreb sptar.

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

Jekk xi wiehied mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumieks imsemmija 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 sejjaħ għajnuna medika immedjatement.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Norvir

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

Tużax Norvir trab għal suspensjoni orali wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-qartas u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Norvir trab għal suspensjoni orali għandhu jinħażen f'temperatura taht 30°C.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li t-trab mhuwiex ta' lewn beige/isfar ċar għal isfar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Norvir

- Is-sustanza attiva hi ritonavir. Kull qartas ta' Norvir fih 100 mg ritonavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma copovidone; sorbitone laurate; silica, colloidal anidru.

Kif jidher Norvir u l-kontenut tal-pakkett

Norvir trab għal suspensjoni orali jiġi fi qratas individwali li fihom 100 mg ritonavir. 30 qartas huma ippakkjati go kartuna flimkien ma' tazza tat-taħlit waħda u 2 siringi għal dożaġġ orali.

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

Norvir huwa fornut ukoll bħala pillola miksija b'rita li fiha 100 mg ritonavir.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Il-Ġermanja.

Manifatturi

Aesica Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, il-Ġermanja
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, l-Olanda
AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), l-Italja

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

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

Biex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-**<Braille>**, b'**<tipa kbira>** jew f'**<format awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Norvir 100 mg pilloli miksija b'rita ritonavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Norvir u għalxiex jintuża

Norvir fih is-sustanza attiva ritonavir. Norvir huwa impeditur tal-protease użat flimkien ma' mediċini oħra kontra l-HIV (antiretrovirali) bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku) biex jikkontrolla l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek l-aħjar kombinazzjoni ta' mediċini għalik. Bħala sustanza li żżid l-effett, Norvir ma jittrattax direttament l-HIV tiegħek, iżda jżid il-livelli ta' impedituri tal-protease oħra fid-demm biex itejjeb l-effett tagħhom halli jikkontrollaw l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

Norvir jintuża fit-tfal li għandhom sentejn jew aktar, fl-adolesxenti 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 tiehdu Norvir

Tihux Norvir

- jekk inti allergiku għal ritonavir jew għal xi sustanza oħra ta' Norvir (ara sezzjoni 6).
- jekk inti għandek mard serju tal-fwied.
- jekk bħalissa qiegħed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:
 - astemizole jew terfenadine (użati b'mod komuni biex jittrattaw sintomi ta' allergija – dawn il-mediċini jistgħu jiġu akkwistati mingħajr riċetta tat-tabib);
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine (użati sabiex jikkoreġu taħbit irregolari tal-qalb);
 - dihydroergotamine, ergotamine (użati għat-trattament tal-emigranja);
 - 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/jew inaqqsu l-ansjetà);

- clozapine, pimozide (użati biex jittrattaw hsbijiet jew emozzjonijiet li mhumiex normali);
- quetiapine (użat biex jittratta l-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri);
- lurasidone (użat biex jittratta d-depressjoni);
- ranolazine (użat biex jittratta uġiġh kroniku fis-sider [aġina]);
- pethidine, propoxyphene (użati biex itaffu l-uġiġh);
- cisapride (użat biex itaffi ċerti problemi fl-istonku);
- 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 jittrattaw it-tkabbir tal-glandola tal-prostata);
- fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet bil-batterji);
- sildenafil jekk int tbat minn marda tal-pulmun li tissejjah pressjoni għolja fl-arterji pulmonari li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs. Pazjenti li m'għandhomx din il-marda jistgħu jużaw sildenafil għall-impotenza (disfunzjoni erettili) taħt is-superviżjoni tat-tabib tagħhom (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Norvir**);
- avanafil jew vardenafil (użati biex jittrattaw disfunzjoni erettili);
- colchicine (użat biex jittratta l-gotta) jekk għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Norvir**);
- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) peress li dan jista' jwaqqaf lil Norvir milli jaħdem kif suppost. St John's wort jintuża spiss f'mediċini mill-ħxejjex li tista' tixtri mingħajr riċetta.

Jekk preżentament inti qiegħed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax taqleb fuq mediċina oħra waqt li inti qiegħed tiehu Norvir.

Aqra ukoll il-lista ta' mediċini taħt 'Mediċini oħra u Norvir' għall-użu flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Norvir.

Informazzjoni Importanti

- Jekk Norvir jittiehed flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, huwa importanti li taqra wkoll b'attenzjoni il-fuljetti ta' tagħrif li jigu ma' dawn il-mediċini l-oħra. Jista' jagħti l-kas li jkun hemm informazzjoni addizzjonali f'dawn il-fuljetti ta' tagħrif dwar sitwazzjonijiet fejn Norvir għandu jiġi evitat. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar Norvir (ritonavir) jew fuq il-mediċini l-oħra preskritti, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Norvir mhuwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV jew l-AIDS.
- Persuni li jkunu qegħdin jiehdu Norvir 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 tiehu Norvir.

Għid lit-tabib tiegħek jekk int għandek/kellek:

- Storja ta' **mard tal-fwied**.
- **Epatite B jew C** u qiegħed jiġi ttrattat b'taħlita ta' sustanzi antiretrovirali, peress li int tinsab f'riskju akbar ta' reazzjoni avversa severa li tista' tkun ta' periklu għal ħajtek minħabba l-effett fuq il-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsiru testijiet tad-demmm b'mod regolari biex jiġi ċċekkjat li l-fwied tiegħek qiegħed jaħdem tajjeb.
- **Emofilja**, peress li kien hemm rapporti ta' zieda fil-ħruġ ta' demmm f'pazjenti li jbatu mill-emofilja u li qegħdin jiehdu din it-tip ta' mediċina (impedituri tal-protease). Ir-raġuni ta' dan għadu mhux magħruf. Jista' jkollok bżonn mediċina addizzjonali biex tgħin lid-demmm jagħqad (fattur VIII), sabiex tikkontrolla kwalinkwe ħruġ ta' demmm.

- **Disfunzjoni erettili**, peress li l-mediċini użati għat-trattament tad-disfunzjoni erettili jistgħu jikkawżaw pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul
- **Dijabete**, peress li f'każ ta' xi pazjenti li kienu qegħdin jiehdu l-impedituri tal-protease, kien hemm rapporti ta' każijiet fejn id-dijabete marret għall-agħar jew fejn żviluppaw id-dijabete (dijabete *mellitus*).
- **Marda tal-kliewi (renali)**, peress li t-tabib tiegħek jista' jkun li jkollu bżonn jiċċekkja id-doża tal-mediċini l-oħra (bħal impedituri tal-protease).

Għid lit-tabib tiegħek jekk int jkollok:

- **Dijarea jew rimettar** li mhux qiegħed imur 'il quddiem (persistenti), għaliex dan jista' jnaqqas kemm jaħdmu tajjeb il-mediċini li inti qiegħed tiehu.
- **Dardir** (nawsja), **rimettar** jew jekk għandek **uġiġh fl-istonku**, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjamazzjoni tal-frixa (pankreatite). Xi pazjenti li jiehdu Norvir jistgħu jiżviluppaw problemi severi fil-frixa. Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk dan japplika għalik.
- **Sintomi ta' infezzjoni** – għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament. Xi pazjenti li għandhom l-infezzjoni tal-HIV fi stadju avanzat (AIDS) li mbagħad jibdew trattament kontra l-HIV jistgħu jiżviluppaw is-sintomi ta' infezzjonijiet li huma kellhom fil-passat anke jekk ma kienux jafu li kellhom dawn l-infezzjonijiet. Huwa maħsub li dan jiġri minħabba l-fatt li r-rispons immuni tal-ġisem jitjieb u jgħin lill-ġisem biex jiġġielew dawn l-infezzjonijiet. Barra infezzjonijiet opportunistiċi, jista' ikun hemm ukoll disturbi awtoimmuni (kondizzjoni li sseħħ meta is-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħithom tal-ġisem) wara li tibda tiehu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal dgħjufija fil-muskoli, dgħjufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbagħad timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività, jekk jogħġbok għarraf minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tfittex trattament meħtieġ.
- **Ebusija fil-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 jiehdu numru ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw din il-marda.
- **Uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħjufija**, speċjalment flimkien ma' terapija antiretrovirali li tinkludi impedituri tal-protease u analogi ta' nukleoside. F'każijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji (Ara sezzjoni 4 **Effetti sekondarji possibbli**).
- **Sturdament, thossok li se jtik hass hażin, hass hażinijiet jew thabbit tal-qalb mhux normali**. Xi pazjenti li jkunu qed jiehdu Norvir jista' jkollhom tibdil fl-elettrokardjogramm (ECG). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek xi difett fil-qalb jew difett fis-sistema li tikkontrolla r-ritmu tat-tahbit tal-qalb.
- Jekk għandek xi diffikultajiet oħra relatati mas-saħħa, iddiskutihom mat-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Tfal u adolexxenti

Norvir mhuwiex rakkomandat fi tfal ta' taħt is-sentejn.

Mediċini oħra u Norvir

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li jiġu akkwistati mingħajr riċetta tat-tabib. Hemm xi mediċini li inti assolutament ma tistax tiehu ma' Norvir. Dawn huma mnizżla qabel fis-sezzjoni 2, taħt '**Tihux Norvir**'. Hemm mediċini oħra li jistgħu jintużaw biss f'ċerti ċirkostanzi kif deskritt hawn taħt.

It-twissijiet li ġejjin jistgħu japplikaw ukoll meta Norvir jintuża bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku) flimkien ma' mediċini oħra.

Jekk int qiegħed tieħu xi waħda mill-mediċini mnizzla hawn taħt, għid lit-tabib tiegħek, għax hemm bżonn li tittieħed attenzjoni speċjali.

- **Sildenafil jew tadalafil** għall-impotenza (disfunzjoni erettili). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li tiġi mnaqqsa d-doża u/jew il-frekwenza tal-użu ta' dawn il-mediċini biex tiġi evitata pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul. M'għandekx tieħu Norvir ma' sildenafil jekk inti tbat minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara wkoll sezzjoni 2. **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Norvir**). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu tadalafil għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari.
- **Colchicine** (għall-gotta) peress li Norvir jista' jgħolli l-livelli ta' din il-mediċina fid-demm. M'għandekx tieħu Norvir ma' colchicine jekk għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara wkoll is-sezzjoni '**Tihux Norvir**' hawn fuq).
- **Digoxin** (mediċina għall-qalb). Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jaġġusta d-doża ta' digoxin u jżommok taħt l-osservazzjoni tiegħu waqt li inti tkun qiegħed tieħu digoxin u Norvir, biex tevita li jkollok problemi tal-qalb.
- **Kontraċettivi li fihom l-ormoni** li fihom ethinyl oestradiol għax Norvir jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn il-mediċini. Huwa rakkomandat li minflok jintuża kondom jew metodu ieħor ta' kontraċezzjoni li ma fihx ormoni. Jista' jkun ukoll li tinnota ħruġ ta' demm irregolari mill-guf jekk inti tieħu dan it-tip ta' kontraċettiv li fih l-ormoni flimkien ma' Norvir.
- **Atorvastatin jew rosuvastatin** (għall-kolesterol għoli) għax Norvir jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dawn il-mediċini. Tkellem mat-tabib tiegħek qabel tieħu mediċini li jnaqqsu l-kolesterol flimkien ma' Norvir (ara ukoll '**Tihux Norvir**' hawn fuq).
- **Sterojdi** (eż. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) għax Norvir jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dawn il-mediċini li jista' jwassal għas-sindrome ta' *Cushing* (*Cushing's syndrome*) (żvilupp ta' wiċċ tond) u jnaqqas il-produzzjoni tal-ormon cortisol. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid inaqqaslek id-doża tal-isterojd jew jimmonitorja l-effetti sekondarji tiegħek aktar mill-qrib.
- **Trazodone** (mediċina għad-depressjoni) għax jistgħu jseħħu effetti mhux mixtieqa, bħal nawsja, sturdament, pressjoni baxxa u ħass ħażin meta dan jittieħed flimkien ma' Norvir.
- **Rifampicin** (użati għat-tuberkulosi) għax tista' tiġi kkawżata ħsara serja fil-fwied meta jittieħdu flimkien ma' Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (użat għall-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari) għax Norvir jista' jżid il-livelli ta' dawn il-mediċini fid-demm.

Hemm mediċini li ma jistgħux jithalltu flimkien ma' Norvir għax l-effetti tagħhom jistgħu jiżiedu jew jonqsu meta dawn jittieħdu flimkien. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek ikollu bżonn jagħmillek ċerti testijiet, ibiddel id-doża jew jimmonitorjak b'mod regolari. Din hi r-raġuni għaliex inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk int qiegħed tieħu xi mediċini, inklużi dawk li xtrajt inti stess mingħajr riċetta tat-tabib jew prodotti mill-ħxejjex, iżda hu partikolarment importanti li ssemmi dawn:

- amfetamina jew derivattivi tal-amfetamina;
- antibijotiċi (eż. erythromycin, clarithromycin, rifabutin);
- trattamenti kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine);
- mediċini użati għat-trattament ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-demm (eż. fostamatinib);
- mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepressanti (eż. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazadone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone);
- mediċini kontra l-funġi (eż. ketoconazole, itraconazole);
- antistamini (eż. loratidine, fexofenadine);
- mediċini antiretrovirali, inklużi impedituri tal-protease tal-HIV (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), impedituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI), u oħrajn (maraviroc, raltegravir);
- mediċina kontra t-tuberkulosi (bedaquiline u delamanid);

- mediċina antivirali użata biex tittratta infezzjoni kronika tal-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*) fl-adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir u simeprevir);
- mediċina kontra l-ansjetà, buspirone;
- mediċina kontra l-ażżma, theophylline, salmeterol;
- atovaquone, mediċina użata għat-trattament ta' ċertu tip ta' pnawmonja u malarja;
- buprenorphine, mediċina użata għat-trattament 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 antagonisti tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine, diltiazem u nifedipine);
- mediċini li jaħdmu fuq is-sistema immuni (eż. cyclosporine, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojda);
- morfina u mediċini simili għall-morfina użati għat-trattament ta' uġiġh kbir ħafna (eż. methadone, fentanyl);
- pilloli li jgħinuk torqod (eż. alprazolam, zolpidem) kif ukoll midazolam li tingħata permezz ta' injezzjoni;
- kalmanti (eż. haloperidol, risperidone, thioridazine);
- colchicine, trattament għall-gotta.

Hemm xi mediċini li inti assolutament ma tistax teħodhom ma' Norvir. Dawn huma mnizzla aktar 'il fuq fis-sezzjoni 2, taħt '**Tihux Norvir**'.

Meta tiehu Norvir ma' ikel u xorb

Il-pilloli Norvir għandhom jittiehdu mal-ikel.

Tqala u treddiġh

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

Hemm ammont kbir ta' informazzjoni dwar l-użu ta' ritonavir (is-sustanza attiva f'Norvir) waqt it-tqala. B'mod ġenerali, nisa tqal ingħataw ritonavir wara l-ewwel tliet xhur tat-tqala bħala booster (sustanza li żżid l-effett farmakokinetiku), flimkien ma' impedituri ohra tal-protease. Norvir ma deherx li jżid 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

Norvir jista' jikkawża sturdament. Jekk inti tkun affetwat, issuqx u thaddimx magni.

Norvir fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Norvir

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Hu din il-mediċina darba jew darbtejn f'għurnata kuljum mal-ikel.

Huwa importanti li l-pilloli Norvir jinbelgħu sħaħ u ma jiġux mingħuda, mkissra jew mgħaffġa.

Id-doża rakkomandata ta' Norvir hija:

- Norvir jintuża biex iżid l-effetti ta' ċerti mediċini oħra kontra l-HIV. Id-doża tipika għall-adulti hija ta' pillola 1 darba jew darbtejn kuljum sa 2 pilloli darba kuljum. Għal aktar rakkomandazzjonijiet fid-dettal dwar id-dożaġġ, inkluż id-dożaġġ għat-tfal, ara l-Fuljett ta' Tagħrif tal-mediċini kontra l-HIV li Norvir ikun qiegħed jingħata magħhom.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-dożaġġ li inti għandek tiegħu.

Norvir għandu jittiehed kuljum biex jgħin biex jiġi kkontrollat l-HIV, u dan irrispettivament minn kemm inti thossok aħjar. Jekk xi effett sekondarju qiegħed iżommok milli tiegħu Norvir, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Waqt episodji ta' dijarea, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ.

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

Jekk tiegħu Norvir aktar milli suppost

Jekk tiegħu Norvir aktar milli sippost tista' tesperjenza sensazzjoni ta' tneħħim, titrix jew sensazzjoni ta' tingiż. Jekk tinduna li inti hadt aktar Norvir milli suppost, ikkuntatja lit-tabib tiegħek jew lid-Dipartiment tal-Aċċidenti u tal-Emerġenza tal-eqreb spjar minnufih.

Jekk tinsa tiegħu Norvir

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 tiegħaf tiegħu Norvir

Tiegħafx tiegħu Norvir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek, anke jekk tkun qiegħed thossok aħjar. Li tiegħu Norvir kif rakkomandat għandu jagħtik l-aħjar ċans biex tittardja l-iżvilupp ta' reżistenza għall-mediċini.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Bħal kull mediċina oħra, Norvir jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Barra minn hekk, l-effetti sekondarji ta' Norvir meta jintuża ma' mediċini antiretrovirali oħra, huma dipendenti fuq dawn il-mediċini l-oħra. Għalhekk huwa importanti li inti taqra b'attenzjoni s-sezzjoni dwar l-effetti sekondarji tal-Fuljetti ta' Tagħrif ipprovduti ma' dawn il-mediċini l-oħra.

Komuni hafna: jistgħu jaffetwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- uġiġ fil-parti ta' fuq jew t'isfel tal-istonku
- rimettar
- dijarea (tista' tkun severa)
- thossok imdardar (nawsja)
- fwawar, thoss is-shana
- uġiġ ta' ras
- sturdament
- uġiġ fil-grizmejn
- sogħla
- stonku mdardar jew indigestjoni
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tirziħ fl-idejn, fis-saqajn jew madwar ix-xofftejn u l-halq
- thossok dgħajjed/għajjen
- toġhma hażina fil-halq
- ħsara fin-nervituri li tista' tikkawża dgħjufija jew uġiġ
- ħakk
- raxx
- uġiġ fil-ġogi u uġiġ fid-dahar

Komuni: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx fil-ġilda (jista' jkun aħmar, imqabbeż u bil-ħakk), nefħa severa tal-ġilda u tat-tessuti l-oħra
- ma tkunx tista' torqod (nuqqas ta' rqad)
- ansjetà
- żieda fil-livelli tal-kolesterol
- żieda fil-livelli tat-trigliceridi
- gotta
- fsada fl-istonku
- infjammazzjoni tal-fwied u sfurija tal-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn
- żieda fl-awrina
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi
- aċċessjonijiet
- livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm
- għatx (deidratazzjoni)
- mestrwazzjoni esagerata
- gass
- telf ta' aptit
- ulċeri fil-halq
- wegħat fil-muskoli (uġiġ), sensittività jew dgħjufija
- deni
- tnaqqis fil-piż
- riżultati tat-testijiet tal-laboratorju: tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm (bħal kimika tad-demm u għadd ta' ċelluli fid-demm)
- konfużjoni
- diffikultà biex toqgħod attent
- ħass hażin
- vista mċajpra
- nefħa fl-idejn u fis-saqajn
- pressjoni għolja
- pressjoni baxxa u thossok sturdut meta tqum bil-wieqfa
- kesha fl-idejn u fis-saqajn
- akne

Mhux komuni: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- attack ta' qalb
- dijabete
- insuffiċjenza tal-kliwi

Rari: jistgħu jaffetwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna

- reazzjonijiet fil-ġilda severi jew li jpoġġu l-hajja fil-periklu, inklużi bżieżaq (is-sindrome ta' *Stevens Johnson*, nekrolisi tossika tal-epidermide)
- reazzjoni allergika serja (anafilassi)
- livelli għoljin ta' zokkor fid-demm

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

- ġebel fil-kliwi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok imdardar, jekk qed 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, wegħat 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 tiehdu Norvir**.

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 tal-protease ieħor. Jekk jiġrilek hekk, fittex immedjatement il-parir tat-tabib tiegħek.

Testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite (infjammazzjoni tal-fwied) u rarament suffeġra, ġew irrappurtati f'pazjenti li jiehdu Norvir. Xi nies kellhom mard ieħor jew kienu qegħdin jiehdu mediċini ohra. Persuni li jbatu minn mard tal-fwied jew mill-epatite jista' jkollhom aggravar tal-mard tal-fwied.

Kien hemm rapporti ta' uġiġh fil-muskoli, sensitività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittiehdu prodotti mediċinali biex jitbaxxa l-livell tal-kolesterol, flimkien ma' terapija antiretrovirali, inklużi impedituri tal-protease u analogi ta' nukleoside. F'okkażjonijiet rari dawn id-disturbi fil-muskoli kienu ta' natura serja (rabdomijolisi). F'każ ta' uġiġh fil-muskoli, sensitività, 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 id-Dipartiment tal-Aċċidenti u l-Emerġenza tal-eqreb sptar.

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

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmija 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 sejjah għajnuna medika immedjatement.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Norvir

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

Tużax Norvir wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-Data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħzen fil-flixkun oriġinali biex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota bidla fil-kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg. 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 ohra

X'fih Norvir

- Is-sustanza attiva hi ritonavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ritonavir.
- Is-sustanzi l-oħra tal-pillola huma: copovidone, sorbitan laurate, calcium hydrogen phosphate anidru, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate.
- Il-kisja b'rita tal-pillola hija magħmula minn: hypromellose, titanium dioxide, macrogols, hydroxypropyl cellulose, talc, colloidal silica anidru, polysorbate 80.

Kif jidher Norvir u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Norvir huma bojod bil-kodiċi “NK” imnaqqxa fihom fuq naħa waħda.

Hemm disponibbli tliet daqsijiet ta' pakketti għall-pilloli Norvir:

- Flixxun wieħed ta' 30 pillola
- Flixxun wieħed ta' 60 pillola
- Pakketti multipli li fihom 3 fliexken li kull wieħed fih 30 pillola miksija b'rita (90 pillola).

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

Norvir huwa fornut ukoll bħala trab għal suspensjoni orali li fih 100 mg ta' ritonavir.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Il-Ġermanja.

Manifattur:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

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

Biex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-**<Braille>**, b'**<tipa kbira>** jew f'**<format awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.