

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett maghruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ritonavir huwa indikat biex iżid l-effett farmakokinetiku tal-impedituri tal-protejaż mogħtija flimkien bħala parti mit-terapija antiretrovirali kkombinata f'pazjenti infettati bil-virus tal-immunodeficijenza uman-1 (HIV-1 - *human immunodeficiency virus-1*) (adulti u tfal ta' sentejn jew aktar fl-eta') (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ritonavir Viatris għandu jiġi preskritt minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

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

L-impedituri protejaż 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' 100mg ritonavir darbtejn kuljum

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

800 mg/200mg.

500 mg tipranavir darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum (tipranavir flimkien ma' ritonavir m'għandhomx jingħataw f'pazjenti li ma' hadux kura 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' 100mg ritonavir darba kuljum jistgħu jingħataw f'xi pazjenti li diġa hadu ART. Ara l-

SmPC ta' darunavir għal aktar informazzjoni fuq id-dożaġġ ta' darba kuljum f'pazjenti li diġa ħadu ART.

Darunavir 800mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum f'pazjenti li ma ħadux kura bl-ART qabel

Tfal u adolexxenti

Ritonavir huwa rrakkomandat għal tfal ta' sentejn jew aktar fl-età. Għal aktar rakkomandazzjonijiet ta' doża, irreferi għall-SmPC ta' impedituri tal-protejaż ohra 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 imetabolizzat mill-fwied, ritonavir jista' jkun adattat, bħala dak li jżid l-effett farmakokinetiku, għal użu b'attenzjoni minn pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali, u dan skond l-impeditur protejaż speċifiku li miegħu jkun qiegħed jingħata ritonavir. Madanakollu, peress li huwa biss ammont żgħir ħafna ta' ritonavir li jiġi eliminat permezz tal-kliwi, m'huwiex mistenni tnaqqis fl-eliminazzjoni totali mill-ġisem ta' ritonavir 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 tal-fwied mingħajr kumpens, stabbli u sever (*Child Pugh* Grad C), ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni meta huwa jintuża biex jżid l-effett farmakokinetiku u dana minhabba l-fatt li jistgħu jiżdiedu l-livelli tal-impeditur tal-protejaż li jingħata ma' ritonavir.

Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jiddependu mill-impeditur protejaż li jingħata ma' ritonavir. Fil-każ ta' dan it-tip ta' persuni, l-SmPC tal-impeditur tal-protejaż li jingħata ma' ritonavir għandha tiġi analizzata għal xi informazzjoni speċifika fuq id-dożaġġ.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Studji *in vitro* u *in vivo* urew li ritonavir huwa impeditur potenti ta' bijotrasformazzjonijiet medjati b'CYP3A u CYP2D6. L-effett li ritonavir għandu li jimmodula l-enzimi jista' jkun dipendenti fuq

id-doża (ara sezzjoni 5.1). Il-prodotti mediċinali segwenti huma kontro-indikati meta jintużaw ma' ritonavir, u jekk mhux indikat xort'ohra, il-kontra-indikazzjoni hija bbażata fuq il-potenzjal li ritonavir għandu li jimpendi l-metaboliżmu tal-prodott mediċinali l-iehor li jkun qiegħed jingħata miegħu, u dan jirriżulta f'esponiment akbar għall-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir, u riskju ta' avvenimenti avversi li huma klinikament sinifikanti.

Tabella 2. Prodotti mediċinali kontraindikati meta jintużaw ma' Ritonavir

Klassi tal-prodott mediċinali	Prodotti mediċinali f'din il-klassi	Raġuni
Żieda jew tnaqqis fil-livelli tal-prodotti mediċinali li jingħataw b'mod konkomitanti		
Mediċini li jimblukaw ir-riċettur α_1 -Adrenoreceptor	Alfuzosin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, li tista' tikkaġuna pressjoni baxxa hafna (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini Analġesiċi	Pethidine, propoxyphne	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' norpethidine u propoxyphene. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' dipressjoni respiratorja severa jew ta' abnormalitajiet ematoloġiċi, jew effetti avversi oħra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
Mediċina għal kontra l-angina	Ranolazine	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ranolazine li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u /jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
Mediċina għal kontra l-kanċer	Neratinib	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' neratinib li jistgħu jżidu l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja li jinkludu tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.5).
	Venetoclax	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi tat-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.5).
Mediċini li jaħdmu fuq ir-ritmu tat-thabbit tal-qalb	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb jew effetti avversi oħra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
Mediċini Anti-bijotiċi	Fusidic Acid	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid u ritonavir.
Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina	Astemizole, terfenadine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti.
Mediċini li jaħdmu kontra il-gotta	Colchicine	Hemm potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew reazzjonijiet li jistgħu jwasslu għall-mewt f' pazjenti b' indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Klassi tal-prodott medicinali	Prodotti medicinali f'din il-klassi	Raġuni
Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettici	Lurasidone	Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone li jista' jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).
	Clozapine, pimozone	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clozapine u pimozone. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' abnormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dawn l-aġenti.
	Quetiapine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' quetiapine li tista' twassal għal stat ta' koma. L-amministrazzjoni flimkien ma' quetiapine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
Derivattivi tal-Ergotina	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' derivattivi tal-ergotina li twassal għal tossiċità akuta tal-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija.
Mediċini li jahdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali	Cisapride	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' thabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent.
Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi		
Impedituri Reductase HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-triglicerida microsomiali (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein)	Lomitapide	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lomitapide (ara sezzjoni 4.5).
Impeditur PDE5	Avanafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).
	Sildenafil	Meta jintuża biss għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' sildenafil. Għalhekk, jiżdied il-potenzjal ta' iżjed effetti avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-ġhoti ta' sildenafil flimkien ma' mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5.
	Vardenafil	Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Klassi tal-prodott medikinali	Prodotti medikinali f' din il-klassi	Raġuni
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. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta' sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. (Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5).
Tnaqqis fil-livell ta' Ritonavir		
Preparazzjonijiet tal-Ħxejjex medikinali	Fexfiex tar-raba'	Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li jinkludu l-fexfiex tar-raba' (<i>Hypericum perforatum</i>) minhabba riskju ta' tnaqqis ta' konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Ritonavir m'huwiex fejqan għall-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir jew kwalunkwe kura antiretrovirali oħra, jistgħu jibqgħu jiżvillupaw infezzjonijiet opportunistiċi jew komplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV-1. 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 li tiġi kkawżata d-dijarea, ikun hemm bżonn ta' aktar osservazzjoni mis-soltu. Iż-żieda relattivament kbira ta' dijarea waqt li tkun qieghda tinghata l-kura b' ritonavir tista' jaffetwa l-assorbiment u l-effikaċja (minhabba nuqqas ta' osservanza mill-pazjent) ta' ritonavir jew prodotti medikinali oħra li jkunu qegħdin jittiehdu ma' ritonavir. Ħafna rimettar u/jew dijarea persistenti assoċjati mal-użu ta' ritonavir jistgħu ukoll jaffetwaw l-funzjoni renali. F'każ ta' pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni renali, huwa aħjar li ssir osservazzjoni fuq il-funzjoni renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fit-telf ta' demm, inkluz ematomi tal-ġilda spontanja u emartrozi, f'każ ta' pazjenti li jbatu minn emofilja tat-tip A u B li rċeew kura b' impedituri protejaż. F'ċerti pazjenti inghata l-fattur VIII addizzjonalment. F'aktar min-nofs il-każi li ġew irrapportati, il-kura bl-impedituri protejaż tkomplet, jew reġgħet inbdiet mill-ġdid fejn din kienet giet imwaqqfa. Relazzjoni każwali giet imsejha, għalkemm il-mekkaniżmu ta' azzjoni ma gietx iċċarata. Pazjenti emofiljaċi għandhom għalhekk jiġu infurmati bil-possibilità ta' żieda fit-telf ta' demm.

Parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jista' jsehh waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' 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 glukozju fid-demm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabilliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b' mod klinikament xieraq.

Pankreatite

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

Sindromu ta' rikostruzzjoni infjammatorja tal-immunità

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

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

Mard tal-Fwied

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

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

Mard Renali

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

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

Nekrosi tal-għadam

Għalkemm ġew ikkunsidrati diversi fatturi bħala l-kawża (li jinkludu użu ta' *corticosteroids*, il-konsum tal-alkohol, immuno-soppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta' nekrosi tal-għadam ġew irraportati f'pazjenti li jbatu mill-marda tal-HIV fi stat avanzat u/jew li kellhom esponiment għal tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex huma jitolbu parir mediku jekk iħossu wegħat fil-ġogi u uġiġh, ebusija tal-ġogi jew difikultà fil-movimenti.

Titwil tal-intervall PR

Ġie ppruvat li, f'xi suġġetti adulti f'saħħithom, ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi tal-intervall PR. F'pazjenti li jirċievu ritonavir ġew irraportati każi rari ta' imblukkar atrioventriculari tat-tieni jew tat-tielet grad f'pazjenti b'mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmissjoni tal-impulsi fin-nervituri jew f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw

prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F'pazjenti bħal dawn, ritonavir għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Effetti fuq prodotti mediċinali oħra

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

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

Għal deskrizzjoni tal-mekkaniżmi u mekkaniżmi potenzjali li jikkontribwixxu għall-profil ta' interazzjonijiet tal-impedituri tal-protejaż, ara sezzjoni 4.5. Jekk jogħġbok dur ukoll l-SmPC għall-impeditur tal-protejaż 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 dekwens 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.

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

Fosamprenavir

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

Atazanavir

L-ġhoti ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir b'dożi akbar minn 100 mg darba kuljum ma' ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' dożi oghla 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 aġent antiretrovirali. Meta ritonavir jintuża biex iżid l-effett farmakokinetiku fil-livell ta' 100 mg u 200 mg, wieħed ma jstax 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-protejaż partikolari għandhom jiġu kkunsidrati, u għalhekk sabiex jiġi determinat jekk l-informazzjoni t'hawn tapplikax jew le, għandu jiġi kkonsultat l-SmPC, sezzjoni 4.4, għal dak l-impeditur tal-protejaż partikolari.

Impedituri PDE5

Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jingħataw sildenafil jew tadalafil għall-kura tad-disfunzjoni erettili lil pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu ritonavir. L-ġhoti 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 tal-parti ġenitali maskili (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' avanafil jew vardenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu ta' sildenafil flimkien ma' ritonavir huwa kontro-indikat għal pazjenti li għandhom pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).

Impedituri HMG-CoA reductase

L-impedituri HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A għall-metaboliżmu, għalhekk l-użu ta' ritonavir flimkien ma' simvastatin jew lovastatin m'huwiex irrakkomandat minhabba li hemm riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi r-rabdomijolizi. Għandha

titiehed ukoll l-attenzjoni 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 irrapurtat li kien hemm żieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta jiġi amministrat flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar, iżda jista' jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Għandhom jintużaw l-aktar dożi baxxi ta' atorvastatin jew rosuvastatin meta jiġu użati ma' ritonavir biex iżidu l-effett farmakokinetiku jew bħala agenti antiretrovirali. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix minn CYP3A, u interazzjonijiet ma' ritonavir m'huwiex mistennija. Jekk tkun indikata kura b'impeditur HMG-CoA reductase, pravastatin jew fluvastatin huma rrakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

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

Digoxin

Attenzjoni speċjali għandha tingħata meta ritonavir jingħata lil persuni li jieħdu digoxin, għaliex it-teħid flimkien ta' ritonavir 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 jinbda 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 għandu jiġi osservat aktar mill-viċin mis-soltu għal ħafna ġimgħat.

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

Ethinyl estradiol

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

Glucocorticoids

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

Trazodone

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

Rivaroxaban

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

Riociguat

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

Vorapaxar

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

Bedaquiline

Inibituri qawwi ta' CYP3A4 bhal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta' bedaquiline li potenzjalment tista' żżid r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta' bedaquiline ma' lopinavir/ritonavir għandu jiġi evitat. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u irreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).

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

Delamanid

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

Eċċipjenti

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

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

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

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

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

Informazzjoni importanti fuq interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali meta ritonavir jiġi użat biex iżid l-effett farmakokinetiku tinsab ukoll fl-SmPC tal-impedimentur protejaż li jingħata ma' ritonavir.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-livelli ta' ritonavir

Il-livelli fis-serum ta' ritonavir jistgħu jiġu mnaqqsqa bl-użu ta' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li jkollhom fihom il-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) flimkien ma' ritonavir. Dan huwa dovut lill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-prodott mediċinali permezz tal-fexfiex tar-raba'.

Preparazzjonijiet tal-hxejjex li għandhom fihom il-fexfiex tar-raba' m'għandhomx jintużaw flimkien ma' ritonavir. Jekk pazjent diġà qiegħed jieh u l-fexfiex tar-raba', il-fexfiex tar-raba' għandu jitwaqqaf u jekk huwa possibbli iċċekja l-livelli virali. Il-livelli ta' ritonavir jistgħu jiżiedu mat-twaqqif tal-fexfiex tar-raba'. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' ritonavir. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-inqas għimigħtejn wara t-twaqqif tal-kura bil-fexfiex tar-raba' (ara sezzjoni 4.3).

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

Prodotti mediċinali li huma affetwati bl-użu ta' ritonavir

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

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

Prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott mediċinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott mediċinali studjat	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 q24 h	100 q24 h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ b'2 (darbtejn)	↑ bi 11-il darba ↑ bi 3 – 7 darbiet
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' atazanavir. Studji kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 300 mg atazanavir darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum fuq pazjenti li għandhom esperjenza tat-trattament. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' atazanavir.					
Darunavir	600, doża wahda	100 q12 h	Darunavir	↑ b'14-il darba	
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-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 q12 h	100 q12 h	Amprenavir	↑ bi 2.4 drabi	↑ bi 11-il darba
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' amprenavir (minn fosamprenavir). Biex l-effett terapewtiku ta' fosamprenavir jiġi żgurat, fosamprenavir għandu jingħata ma' ritonavir. Studji kliniċi kkonfermaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum. Ma ġewx studjati dożi ta' ritonavir akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma' fosamprenavir. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12 h	100 q12 h	Indinavir ² Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	MD MD
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' indinavir. Għandhom ma ġewx stabbiliti d-dożi t-tajba relatati mas-sigurtà u l-effikaċja għal din it-tahlita. B'dożi akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, irriżulta biss benefiċju minimu medjat minn żieda farmakokinetika minn ritonavir. F'każi tat-tehid flimkien ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) u indinavir (800 mg darbtejn kuljum) għandha tiġi eżerċitata attenzjoni minhabba li r-riskju ta' ġebba fil-kliewi jista' jiżied.					

Prodott medicinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott medicinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott medicinali studjat	AUC	C _{min}
Nelfinavir	1250 q12 h	100 q12 h	Nelfinavir	↑ 20sa39%	MD
Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' nelfinavir. Għadhom ma ġewx stabbiliti d-doži t-tajba relatati mas-sigurtà u l-effikaċja għal din it-tahlita. B'doži akbar minn 100 mg darbtejn kuljum, irriżulta biss benefiċju minimu medjat minn żieda farmakokinetika minn ritonavir.					
Tipranavir	500 q12 h	200 q12 h	Tipranavir Ritonavir	↑ bi 11-il darba ↓ 40%	↑ b'29 darba ND
Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' tipranavir. Biex jiġi żgurat l-effett terapewtiku tiegħu, tipranavir għandu jingħata ma' doża żgħira ta' ritonavir. M'għandhomx jintużaw ma' tipranavir doži ta' ritonavir ta' inqas minn 200 mg darbtejn kuljum għax dawn jistgħu jbiddu l-effikaċja tat-tahlita. Għal aktar informazzjoni, it-tobba għandhom jirreferu għall-SmPC ta' tipranavir.					
MD: Mhux determinat					
¹ Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqueleb ma' 400 mg atazanavir darba kuljum wahdu.					
² Ibbażat fuq studju komparattiv li jinqueleb ma' 800 mg indanavir tlett darbiet kuljum wahdu.					

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

Prodott medicinali li jittiehed ma' ritonavir	Doża tal-prodott medicinali li jittiehed ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Il-prodott medicinali studjat	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 q12 h	100 q12 h	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Bhala riżultat ta' impediment minn CYP3A, ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' maraviroc. Maraviroc jista' jingħata flimkien ma' ritonavir biex iżid l-espożizzjoni ta' maraviroc. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-SmPC ta' Celsentri.					
Raltegravir	400 doża wahda	100q12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Amministrazzjoni ta' ritonavir flimkien ma' raltegravir tirriżulta fi tnaqqis minimu fil-livelli ta' raltegravir					

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

Prodotti medicinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti medicinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il- prodotti medicinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il- prodotti medicinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Antagonist Alpha₁-Adrenoreceptor				
Alfuzosin	It-tehid ta' ritonavir flimkien ma' alfuzosin x'aktarx li jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' alfuzosin, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Derivattivi tal-Amfetamina				
Amfetamina	Ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni tal-amfetamina u d-derivattivi tagħha. Meta dawn il-prodotti mediċinali jittiehdu flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, hija rrakkomandata osservazzjoni b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).			
Mediċini Analġesiċi				
Buprenorphine	16 q24 h	100 q12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphine			↑ 33%	↑ 108%
Metabolati Glucuronide			↔	↔
	Iż-żidiet fil-livelli fil-plażma ta' buprenorphine u l-metabolat attiv tiegħu ma kkaġunawx tibdil farmakodinamiku li hu klinikament sinifikanti f'popolazzjoni ta' pazjenti li huma tolleranti għall-opioid. Għaldaqstant, jista' jkun li ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jew ritonavir meta dawn it-tnejn ikunu dożati flimkien. Meta ritonavir ikun użat flimkien ma' impeditur protejaż ieħor u ma' buprenorphine, l-SmPC tal-impeditur protejaż li jingħata miegħu għandu jkun rivedut għal informazzjoni speċifika dwar id-dożaġġ.			
Pethidine, propoxyphene	It-tehid ta' ritonavir flimkien ma' norpethidine, propoxyphene x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' meperidine, u propoxyphene, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir f' doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' fentanyl. Meta fentanyl jittiehed flimkien ma' ritonavir, hija rikommandata osservazzjoni b'attenzjoni ta' effetti terapewtiċi u avversi (inkluz depressjoni respiratorja).			
Methadone ¹	5, doża waħda	500 q12 h,	↓ 36%	↓ 38%
	Minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni, jista' jkun hemm bżonn ta' żieda fid-doża ta' methadone meta dan jittiehed flimkien ma' ritonavir f' doża bħala aġenti antriretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Tibdil fid-doża għandu jiġi kkonsidrat, skond ir-rispons kliniku tal-pazjent għat-terapija ta' methadone.			
Morfina	Minhabba l-induzzjoni tal-glukuronidazzjoni li ssir meta l-morfina tittiehed ma' ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, il-livelli tal-morfina jistgħu jonqsu.			
Mediċina għal kontra l-aġina				
Ranolazine	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' ranolazine huma mistennija li jiżdiedu. L-għoti flimkien ta' Kaletra u ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			

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

Mediċini li jaħdmu fuq ir-ritmu tat-thabbit tal-qalb

Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	It-teħid ta' ritonavir flimkien ma' amiodarone, bepridil, encainide, flecainide, propafenone u quinidine x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone u quinidine, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Digoxin	0.5 doża waħda IV	300 q12 h, 3 jiem	↑ 86%	MD
	0.4 doża waħda orali	200 q12 h, 13 jiem	↑ 22%	↔
Din l-interazzjoni tista' tkun ikkaġunata mill-modifikazzjoni ta' effluss ta' digoxin medjat b' <i>P-glycoprotein</i> minn ritonavir f' doża bħala agent 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 q8 h	500 q12 h	↓ 43%	↓ 32%
Minhabba l-induzzjoni ta' CYP1A2, jista' jkun hemm bżonn ta' doża akbar ta' theophylline meta dan jittieħed flimkien ma' ritonavir.				

Aġenti kontra l-kanċer u inibituri ta' kinase

Afatinib	20 mg, doża wahda	200 q12 h/1 h qabel	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, doża wahda	200 q12 h/ co-amministrat	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, doża wahda	200 q12 h/6 h wara	↑ 11%	↑ 5%
Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni tal-Proteina Reżistenti għall-Kanċer tas-Sider (BCRP) u l-inibizzjoni akuta tal-P-gp minn ritonavir. L-estent ta' żieda fl-AUC u C_{max} jiddependi mill-ħin ta' amministrazzjoni ta' ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-amministrazzjoni ta' afatinib ma' ritonavir (irreferi għall-SmPC ta' afatinib). Issorvelja għall-ADRs relatati ma' afatinib.				
Abemaciclib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir. Il-ko-amministrazzjoni ta' abemaciclib ma' ritonavir għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma' tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta' abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' abemaciclib.			

Prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir C_{max}
Apalutamide	Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta' CYP3A4 u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal ritonavir u telf potenzjali ta' rispons virologiku. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li potenzjalment jirriżultaw f'avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni.			
	L-użu ta' ritonavir flimkien ma' apalutamide mhuwiex rakkomandat.			
Ceritinib	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp minn ritonavir. Kawtela għandha tiġi eżerċitata fl-amministrazzjoni ta' ceritinib ma' ritonavir. Irreferi għall-SmPC ta' ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma' ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Il-konċentrazzjonijiet tal-medicina fis-serum jistgħu jiżdiedu meta dawn l-aġenti jittieħdu flimkien ma' ritonavir, b'konsegwenza li jkun hemm potenzjal ta' zieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi.			
Encorafenib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' ritonavir li jistgħu jżidu ir-riskju ta' tossiċità, inkluż ir-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-ġhoti flimkien ta' encorafenib u ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jehtieg li jintuża ritonavir, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà.			
Fostamatinib	L-ġhoti 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, newtropsenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta' fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk isehħu 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' sindromu ta' lisi tat-tumur. L-ġhoti flimkien ta' ibrutinib u ritonavir għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju huwa meqjus li huwa akbar mir-riskju u ritonavir għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonitorja mill-qrib il-pazjent għal tossiċità.			
Neratinib	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.			
	L-użu fl-istess hin ta' neratinib ma' ritonavir huwa kontraindikata minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).			

Prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti medicinali li jittieħdu ma' ritonavir C _{max}
Venetoclax	Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' CYP3A b'ritonavir, li jirriżulta f'riskju akbar ta' sindromu ta' lisi tat-tumur meta tinbeda d-doża u matul il-faži ta' żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u irreferi għall-SmPC ta' venetoclax). Għal pazjenti li temmew il-faži ta' żieda fid-doża u li qegħdin fuq doża stabbli kuljum ta' venetoclax, naqqas id-doża ta' venetoclax b'mill-inqas 75% meta użata b'inibituri b'saħħithom ta' CYP3A (irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għall-istruzzjonijiet tad-doża).			

Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm

Dabigatran etexilate Edoxaban	Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu 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 q12 h	↑ 153%	↑ 55%
	Inibizzjoni ta' CYP3A u P-gp jwassal għal żieda fil-livelli tal-plasma u l-effetti farmakodinamici ta' rivaroxaban li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' fsada. Għalhekk, l-użu ta' ritonavir f'pazjenti li qed jirċievu rivaroxaban mhux rrakkomandat.			
Vorapaxar	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir. L-għoti flimkien ta' vorapaxar ma' ritonavir għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, doża waħda	400 q12 h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Fil-waqt li l-effett farmakokinetiku innotat fuq S-warfarin meta dan ittieħed ma' ritonavir huwa żgħir, l-induzzjoni ta' CYP1A2 u CYP2C9 wassal għal tnaqqis fil-livelli ta' R-warfarin. Livelli mnaqqsa ta' R-warfarin jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-koagulazzjoni, għalhekk huwa rrakkomandat li meta warfarin jittieħed flimkien ma' ritonavir mogħti f'doża bħala agent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, jiġu monitorjati il-parametri ta' kontra l-koagulazzjoni.			

Mediċini għal kontra l-Konvulżjoni

Carbamazepine	Ritonavir f'doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala agent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' carbamazepine. Meta carbamazepine jittieħed flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li jssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi.
---------------	---

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Ritonavir f' doża biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jikkaguna l-ossidazzjoni permezz ta' CYP2C9 u glukuronidazzjoni, u għalhekk huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' mediċini għal kontra l-konvulżjonijiet. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-livelli tas-serum jew tal-effetti terapewtiċi. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli tas-serum ta' ritonavir.			

Mediċini għal kontra d-Dipressjoni

Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline

X'aktarx li ritonavir f' doża bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine jew sertraline. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' doži antiretrovirali ta' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u avversi (ara sezzjoni 4.4).

Desipramine

100 doża waħda orali 500 q12 h ↑ 145% ↑ 22%

L-AUC u C_{max} tal-metabolat 2-hydroxy ġew imnaqqs b' 15 u 67%, rispettivament. Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' desipramine meta dan jittiehed ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali.

Trazodone

50, doża waħda 200 q12 h ↑ bi 2.4 drabi ↑ 34%

Meta trazodone ittiehed ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ġiet osservata żieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' trazodone. Jekk trazodone jingħata flimkien ma' ritonavir, it-tahlita għandha tintuża b'attenzjoni, b' trazodone jinbeda bl-inqas doża, u għandha ssir ukoll osservazzjoni tar-rispons kliniku u tat-tolleranza.

Mediċini għal kontra l-gotta

Colchicine

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

Mediċini għal kontra l-istamina

Astemizole, terfenadine

It-tehid ta' ritonavir flimkien ma' astemizole u terfenadine x'aktarx iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' astemizole u terfenadine, u għalhekk huwa **kontro-indikat** (ara sezzjoni 4.3).

Fexofenadine

Meta dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, ritonavir jista' jbidel l-effluss medjat b' *P-glycoprotein* ta' fexofenadine, u maż-żmien, mal-iżvilupp tal-induzzjoni, il-livelli miżjuda ta' fexofenadine jistgħu jonqsu.

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Loratadine	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' loratadine. Meta loratidine jingħata flimkien ma' ritonavir, hija rrakkomandata li ssir b'attenzjoni osservazzjoni tal-effetti terapewtiċi u l-effetti avversi.			
Mediċini għal kontra il-mikrobi				
Fusidic Acid	L-użu ta' fusidic acid flimkien ma' ritonavir x'aktarx iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma kemm ta' fusidic acid kif ukoll ta' ritonavir, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Rifabutin ¹ Metabolat 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin	150 kuljum	500 q12 h,	↑ b' 4 darbiet ↑ bi 38 darba	↑ bi 2.5 drabi ↑ b'16-il darba
	Jista' jiġi indikat li d-doża ta' rifabutin tiġi mnaqqsa għal 150 mg 3 darbiet fil-gimgha f'każ ta' ċerti PIs meta jiġu użati flimkien ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku. L-SmPC tal-impeditur protejaż li jkun qiegħed jittiehed għandha tiġi konsultata. Għandha tingħata konsiderazzjoni lil gwida uffiċjali għat-trattament adegwat tat-tuberkulozi f' pazjenti infettati bl-HIV.			
Rifampicin	Għalkemm rifampicin jista' jġieghel il-metaboliżmu ta' ritonavir, informazzjoni limitata tindika, li meta doži għolja ta' ritonavir (600 mg darbtejn kuljum) jingħataw flimkien ma' rifampicin, l-effett addizzjonali li jġieghel rifampicin (meta mqabbel ma' dak ta' ritonavir innifsu) huwa żgħir u jista' jkun li ma jhallix effett li huwa klinikament sinifikanti fuq il-livelli ta' ritonavir f'każ ta' terapija fejn jingħataw doži għoljin ta' ritonavir. L-effett ta' ritonavir fuq rifampicin m'huwiex magħruf.			
	200 q12 h	100 q12 h	↓ 39%	↓ 24%
	L-użu ta' voriconazole flimkien ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jiġi evitat, hlief jekk l-istima tal-benefiċċju/riskju tal-pazjent tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.			
Atovaquone	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jikkaġuna glukuronidazzjoni, u għalhekk hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' atovaquone. Meta atovaquone jiġi mogħti flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-livelli fis-serum jew tal-effetti terapewtiċi.			
Bedaquiline	Studju ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhuwiex disponibbli. Fi studju ta' interazzjoni b'doża waħda ta' bedaquiline u doża multipli ta' lopinavir/ritonavir, l-AUC ta' bedaquiline żdiedet bi 22%. Din iż-żieda hija probabli minħabba ritonavir u l-effett aktar evidenti jista' jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata. Minħabba r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' bedaquiline, ko-amministrazzjoni għandha tiġi evitata. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta' bedaquiline ma' ritonavir għandha ssir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b'elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta' transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' bedaquiline).			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Clarithromycin Metabolat 14-OH clarithromycin	500 q12 h,	200 q8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Minhabba t-tieqa terapewtika kbira li għandu clarithromycin m'hemm bżonn l-ebda tnaqqis fid-doża f'pazjenti li għandhom funzjoni renali normali. Doži ta' Clarithromycin akbar minn 1 g kull gurnata m'għandhomx jinghataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Għal pazjenti li jbatu minn indeboliment renali għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin: għal pazjenti li għandhom tnehhija tal-kreatina ta' minn 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%.			
Delamanid	Studju ta' interazzjoni ma' ritonavir biss mhuwiex disponibbli. Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina fuq voluntier b'saħħtu, b'100mg delamanid 100mg darbtejn kuljum u lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum għal 14-il gurnata, l-espożizzjoni tal-metabolit ta' delamanid DM-6705 kien 30% miżjud. Minhabba r-riskju ta' titwil tal-QTc assoċjati ma' DM 6705, jekk l-ko-amministrazzjoni ta' delamanid ma' ritonavir hija kkunsidrata neċessarja, huwa rrakkomandat monitoraġġ frekwenti hafna ta' ECG matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta' delamanid).			
Erythromycin, itraconazole	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s-CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' erythromycin u itraconazole. Meta erythromycin jew itraconazole jiġu użati flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Ketoconazole	200 kuljum	500 q12 h	↑ bi 3.4 drabi	↑ 55%
	Ritonavir jimpedixxi l-metaboliżmu medjat b' CYP3A ta' ketoconazole. Minhabba zieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali u epatiċi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta dan jinghata flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew iżid l-effett farmakokinetiku.			
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim ²	800/160, doża waħda	500 q12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	M'għandux għalfejn ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża ta' sulfamethoxazole/trimethoprim meta dan jinghata fl-istess żmien li tkun qiegħda tinghata t-terapija b'ritonavir			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettiki				
Clozapine, pimozone	L-ġhoti flimkien ma' ritonavir x'aktarx iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clozapine jew pimozone, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Haloperidol, risperidone, thioridazine	Ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali x'aktarx li jimpedixxi s-CYP2D6 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni ta' haloperidol, risperidone u thioridazine. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u effetti avversi.			
Lurasidone	Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta' lurasidone huma mistennija li jiżdiedu. L-ġhoti flimkien ma' lurasidone huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Quetiapine	Il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minhabba li ritonavir jinibixxi CYP3A. Amministrazzjoni ta' ritonavir flimkien ma' quetiapine huwa kontra-indikat għax jista' jżid it-tossicità relatat ma' quetiapine (ara sezzjoni 4.3).			
β2-agonist (ihalli effett fit-tul)				
Salmeterol	Ritonavir jimpedixxi s-CYP3A4 u għalhekk hi mistennija żieda qawwija fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' salmeterol. Għaldaqstant, l-ġhoti ta' salmeterol flimkien ma' mediċini oħra m'huwiex irrakkomandat.			
Mediċini li jinblukkaw ir-riċetturi tal-kanali tal kalċju				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi s- CYP3A4, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma tal-mediċini li jinblukkaw ir-riċetturi tal-kanali tal-kalċju. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi. (ara sezzjoni 4.3).			
Mediċini li jinblukkaw endothelin				
Bosentan	Amministrazzjoni ta' bosentan flimkien ma' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet massimi (C _{max})ta' bosentan fl-istat fiss u l-erja ta' taħt il-kurva (AUC).			
Riociguat	Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A u l-inibizzjoni ta' P-gp minn ritonavir. L-ġhoti flimkien ta' riociguat ma' ritonavir m'huwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u irreferi għal SMPC ta' riociguat).			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Derivattivi tal-Ergotina				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	L-ghotja ta' ritonavir flimkien ma' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine aktarx li twassal għal zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tad-derivattivi tal-ergotina, u għalhekk hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).			
Mediċini li jahdmu fuq il-passaġġ ta' fluwidi fis-sistema gastrointestinali				
Cisapride	L-ghotja ta' ritonavir flimkien ma' Cisapride aktarx li twassal għal zieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cisapride, u għalhekk hija kontra-indikata (ara sezzjoni 4.3).			
Antivirali li Jaġixxu b'Mod Dirett fuq HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minhabba inibizzjoni ta' P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn ritonavir. L-użu fl-istess hin ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' ritonavir mhux irrakkomandat minhabba riskju akbar ta' żidiet fil-livelli ta' ALT assoċjati ma' zieda fl-esponiment għal glecaprevir.			
Impeditur tal-protejaż ta' HCV				
Simeprevir	200 qd	100 q12 h	↑ bi 7.2 drabi	↑ bi 4.7 drabi
Bħala riżultat ta' impediment minn CYP3A4, Ritonavir iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir. Mhux rakkomandat li jingħata ritonavir flimkien ma' simeprevir.				
Impedituri HMG Co-A Reductase				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	L-impedituri HMG-CoA reductase li huma dipendenti ħafna fuq il-metaboliżmu b' CYP3A, bħal lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom zieda sostanzjali fil-konċentrazzjoni fil-plażma meta dawn jingħataw flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. Peressi li zieda fil-konċentrazzjoni ta' lovastatin u simvastatin tista' tippredisponi lill-pazjenti għall-mijopatija, li jinkludi rabdomijoli, l-ghotja ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ritonavir hija kontro-indikata (ara sezzjoni 4.3). Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq is-CYP3A għall-metaboliżmu. Filwaqt li l-eliminazzjoni ta' rosuvastatin ma tiddependix minn CYP3A, kien irrapurtat li kien hemm zieda fl-esponiment ta' rosuvastatin meta jiġi amministrat flimkien ma' ritonavir. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar, iżda jista jkun riżultat ta' inibizzjoni tat-trasportatur. Meta użat ma' ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali, għandhom jingħataw l-inqas doži possibbli ta' atorvastatin jew rosuvastatin. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin ma jiddependix fuq CYP3A, u m'humix mistennija interazzjonijiet ma' ritonavir. Pravastatin jew fluvastatin huwa rrakkomandat f'każ li jkun indikat trattament b'impeditur HMG-CoA reductase.			

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

Kontraċettivi li fihom l-ormoni

Ethinyl estradiol	50 µg doża waħda	500 q12 h	↓ 40%	↓ 32%
-------------------	------------------	-----------	-------	-------

Minhabba tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' ethinyl estradiol, għandhom jiġu kkunsidrati metodi ta' barriera jew metodi oħra ta' kontraċezzjoni li ma fihomx ormoni meta dawn ikunu qegħdin jiġu użati flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku. X'aktarx li ritonavir ibiddel il-profil ta' telf ta' demm mill-ġuf u jnaqqas l-effettività ta' kontraċettivi li jkun fihom estradiol (ara sezzjoni 4.4).

Mediċini Immuno-Suppressanti

Cyclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' cyclosporine, tacrolimus jew everolimus. Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
--------------------------------------	---	--	--	--

Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi

Lomitapide	Impedituri ta' CYP3A4 iżidu l-esponiment ta' lomitapide, b'impedituri b'saħħithom ikabbru l-esponiment għal madwar 27 darba. Minhabba li ritonavir jimpedixxi CYP3A, il-konċentrazzjonijiet ta' lomitapide huma mistennija li jiżdiedu. L-użu konkomitanti ta' ritonavir ma' lomitapide huwa kontra-indikat (ara l-SmPC ta' lomitapide) (ara sezzjoni 4.3).			
------------	---	--	--	--

Impedituri Phosphodiesterase (PDE5)

Avanafil	50, doża waħda	600 q12 h	↑ b'13-il darba	↑ b'2.4 darbiet
L-użu flimkien ta' avanafil ma' ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).				
Sildenafil	100, doża waħda	500 q12 h	↑ bi 11-il darba	↑ b'4 darbiet
L-użu ta' sildenafil għall-kura tad-disfunzjoni erettili flimkien ma' ritonavir dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b'attenzjoni, u fl-ebda każ m'għandhom id-doži ta' sildenafil jeċċedu 25 mg fi 48 siegħa (ara ukoll sezzjoni 4.4). L-użu flimkien ta' sildenafil ma' ritonavir huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara sezzjoni 4.3).				
Tadalafil	20, doża waħda	200 q12 h	↑ 124%	↔
L-użu flimkien ta' tadalafil ma' ritonavir għat-trattament tal-problema tal-erezzjoni tal-pene dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku għandu jsir b'attenzjoni u b'doži mnaqqsa ta' mhux iktar minn 10 mg ta' tadalafil kull 72 siegħa, u għandu jkun hemm aktar osservazzjoni għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).				

Meta tadalafil jintuża flimkien ma' ritonavir f'pazjenti bi pressjoni għolja arterjali tal-pulmun, irreferi għall-SmPC ta' tadalafil.

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Vardenafil	55, doża waħda L-użu ta' vardenafil ma' ritonavir huwa	600 q12 h	↑ 49 darba	↑ 13-il darba
kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).				

Mediċina Sedattiva/ Ipnotika

Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam mittiehed mill-ħalq u parenterali	L-ġhoti ta' ritonavir ma' clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam u triazolam x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). Midazolam huwa fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat b'CYP3A4. L-ġhoti tiegħu flimkien ma' ritonavir jista' jikkaguna żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Ma sar l-ebda studju dwar l-effett ta' prodott mediċinali fuq ieħor fir-rigward tat-tehid flimkien ta' ritonavir ma' benzodiazepines. Skond informazzjoni dwar impedituri CYP3A4 ohra, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' midazolam hija mistennija li tkun oghla b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. Għalhekk, ritonavir m'għandux jingħata ma' midazolam mittiehed mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), u wiehed għandu joqgħod attent meta jkun hemm it-tehid flimkien ta' ritonavir u midazolam parenterali. Informazzjoni li ħarġet mill-użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri protejażi ohra tissuggerixxi żieda fil-livelli fil-plażma ta' midazolam li tista' tkun possibbilment 3 – 4 darbiet aktar. Jekk ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jseħħ f'post għal kura intensiva (ICU) jew post simili fejn ikunu jsiru osservazzjoni klinikali mill-qrib u tregħija medika adegwata f'każ li jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġi kkunsirat aġġustament fid-doża ta' midazolam, speċjalment jekk tkun ingħatat aktar minn doża waħda ta' midazolam.			
Triazolam	0.125, doża waħda	200, 4 doži	↑ >20 darba	↑ 87%
	L-ġhoti ta' ritonavir ma' triazolam x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' triazolam, u għalhekk huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).			
Pethidine	50 doża waħda orali	500 q12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolat Norpethidine			↑ 47%	↑ 87%
	L-użu ta' pethidine u ritonavir huwa kontro-indikat minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjoni tal-metabolit norpethidine, li għandu attività analġesika, kif ukoll attività stimulant fuq is-sistema nervuża (CNS). Konċentrazzjoni għolja ta' norpethidine jistgħu jżidu r-riskju tal-effetti tas-CNS (e.ż. attacki tal-epilessija), ara sezzjoni 4.3.			

Prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir	Doża tal-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir (mg)	Doża ta' ritonavir (mg)	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir AUC	Effett fuq il-prodotti mediċinali li jittiehdu ma' ritonavir C _{max}
Alprazolam	1, doża wahda	200 q12 h, 2 (jumejn) 500 q12 h, 10 ijiem	↑ bi 2.5 drabi ↓ 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 dożat bħala aġent antiretrovirali jew biex iżid l-effett farmakokinetiku, qabel ma jibda l-induzzjoni biex jiġi metabolizzat alprazolam.				
Buspirone	Ritonavir dożat biex iżid l-effett farmakokinetiku jew bħala aġent antiretrovirali jimpedixxi CYP3A, u għalhekk huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' buspirone. Meta buspirone jingħata flimkien ma' ritonavir, huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni b'attenzjoni tal-effetti terapewtiċi u tal-effetti avversi.			
Mediċini li jraqqdu				
Zolpidem	5	200, 4 doži	↑ 28%	↑ 22%
Jekk issir osservazzjoni b'attenzjoni għall-effetti sedattivi eċċessivi, zolpidem u ritonavir jistgħu jingħataw flimkien.				
Waqfien mit-tipjip				
Bupropion	150	100 q12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12 h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion huwa primarjament metabolizzat b' CYP2B6. Huwa mistenni li l-livelli ta' bupropion jonqsu meta bupropion jingħata flimkien ma doži repetuti ta' ritonavir. Dawn l-effetti huma meqjusa li jirrapreżentaw induzzjoni tal-metaboliżmu ta' bupropion. Mandankollu, peress li ritonavir wera li jinibixxi CYP2B6 <i>in vitro</i> , id-doża rakkomandata ta' bupropion ma għandek ixi tiġi skorru. Meta tqabbel ma l-amministrazzjoni ta' ritonavir għal-żmien twil, ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinjifikanti ma bupropion wara li ġew amministrati doži baxxi ta' ritonavir f'perjodu qasir (200 mg darbtejn kuljum għal jumejn). Dan juri li t-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' bupropion jista' jidher diversi granet wara li jibda jingħata ritonavir miegħu.				

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir (6100 ta' twelid ħaj) ta' nisa tqal ġew esposti għal ritonavir waqt it-tqala; minn dawn, 2800 ta' twelid ħaj kienu esposti waqt l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Fil-biċċa l-kbira, din l-informazzjoni tirreferi għal esponimenti fejn ritonavir kien użat fit-terapija kombinata, u mhux f'dożi terapewtiċi ta' ritonavir, imma f'dożi iżgħar biex iżid l-effett farmakokinetiku għal PIs oħra. Din l-informazzjoni ma turi l-ebda zieda fir-rata tad-difetti tat-twelid meta mqabbla ma' rati osservati f'sistemi ta' sorveljanza ta' difetti tat-twelid bażati fuq il-poplazzjoni. Informazzjoni fuq l-annimali uriet tossiċità riproduttiva (ara 5.3). Ritonavir jista' jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

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

Treddigh

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

M'hemmx informazzjoni dwar l-effetti ta' ritonavir fuq it-trabi li qed jitreddgħu jew dwar l-effetti tal-medicina fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minhabba l-potenzjal għal (1) trażmissjoni ta' HIV (fi trabi b'HIV negattiv), (2) jiżviluppaw rezistenza virali (fi trabi b'HIV pożittiv) u (3) reazzjonijiet avversi serji fi trabi mreddgħa, nisa li qed jgħixu bl-HIV m'għandhomx ireddegħu lit-trabi tagħhom jekk ikunu qed jirċievu ritonavir.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati b'mod frekwenti fost pazjenti li qed jirċievu ritonavir biss jew ritonavir flimkien ma' medicini antiretrivirali oħra kienu disturbi gastrointestinali (li jinkludu dijarea, nawseja, rimettar, uġiġħ addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel)), disturbi newroloġiċi (li jinkludu parasteżija u parasteżija madwar il-halq) u gheja/astinja.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

Klassi tas-Sistema tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmf, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fin-neutrophils, zieda fl-eosinophils, tromboċitopenja
	Mhux komuni	Zieda fin-neutrophils
Disturbi fis-sistema immunitarja tal-ġisem	Komuni	Sensittività eċċessiva, li tinkludi urtikarja u edima fil-wiċċ
	Rari	Anafilassi
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, gotta, edima u edima periferali, deidrazzjoni (normalment assoċjata ma' sintomi gastrointestinali)
	Mhux komuni	Dijabete <i>mellitus</i>
	Rari	Iperglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disġewżja, parasteżija periferali u madwar il-halq, uġiġħ ta' ras, sturdament, newropatija periferali
	Komuni	Nuqqas ta' rqad, ansjetà, konfużjoni, nuqqas t'attenzjoni, sinkope, attakk tal-epilessija
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa li tinkludi pressjoni li titbaxxa meta tqum, kesħa periferali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Faringite, uġiġħ fil-halq u l-faringi, sogħla

Klassi tas-Sistema tal-Ordni	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Komuni	Ugħigh addominali (fil-parti ta' fuq u fil-parti t'isfel), nawseja, dijarea (li tinkludi dijarea severa bi żbilanċ tal-elektroliti), rimettar, dispepsja Anoressija, gass fl-istonku, ulċera fil-halq, emorraġġja gastrointestinali, mard tar-rifluss gastroesofagali, pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni	Epatite (li tinkludi zieda fl-AST, ALT, GGT), zieda fil-bilirubin fid-demem (li tinkludi suffeġra)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna Komuni Rari	Prurite, raxx (li jinkludi dawk tat-tip erythematous u maculopapular) Akne Sindromu <i>Stevens Johnson</i> , Nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN)
Disturbi muskolu-skeltrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni hafna Komuni	Artralġja u ugħigh fid-dahar Mijusite, rabdomijolizi, ugħigh fil-muskoli/żieda fis-CPK
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Komuni Mhux komuni Mhux magħruf	Żieda fl-awrina, indeboliment renali (e.ż. oligurja, zieda fil-kreatinina) Indeboliment renali akut Nefrolitjażi
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Menstrwazzjoni esagerata
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Komuni	Għeja li tinkludi astenja, fwawar, thoss is-sħana Deni, tnaqqis fil-piż
Investigazzjonijiet	Komuni Mhux komuni	Żieda fl- <i>amylase</i> , tnaqqis fit-thyroxin hieles u totali Żieda fil-glukows, zieda fil-manjesju, zieda fl-alkaline phosphatase

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Parametri tal-metaboliċi

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

F'pazjenti infettati bl-HIV li, meta tinbeda t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), ikollhom defiċjenza immunitarja severa, tista' tirriżulta reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jikkagunawx sintomi jew li huma opportunisti residwali. Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta' Graves u l-epatite autoimmune) ġew irrapurtati wkoll, madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li

dehru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta b'ritonavir fil-bniedem hija limitata. Fi studji kliniċi pazjent wiehed ha 1 500 mg ritonavir kuljum għal jumejn u rrapporta parasteżija, li giet riżolta wara tnaqqis tad-doża. Ġie rrapportat każ ta' indeboliment renali bl-eżinofilja.

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

Immaniġjar

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

Effetti fuq l-Elettrokardjogramm

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

Titwil mhux kbir tal-intervall PR gie nnutat ukoll fl-istess studju f'Ġurnata 3, f'suġġetti 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 gie osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Reżistenza

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

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

Informazzjoni 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-protejaż f' doži ta' kuljum aktar baxxi, u jintuża l-aktar komuni f' doži ta' 100 sa 200 mg/jum. L-SmPCs tal-inibituri tal-protejaż mogħtija miegħu jiddeskrivu l-iżvilupp kliniku għall-użu ta' ritonavir biex iżid l-effett farmakokinetiku.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

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

	100 mg darba kuljum	100 mg darbtejn kuljum ¹	200 mg darba kuljum	200 mg darbtejn kuljum
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
$AUC_{12 \text{ or } 24}$ (µg·h/mL)	6.6 ±2.4	6.2	20.0 ±5.6	21.92 ±6.48
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (L/h)	17.2 ±6.6	16.1	10.8 ±3.1	10.0 ±3.2

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

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 zied 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-ġhotti 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-ħalq

L-ikel inaqqas kemm mhux xejn il-biodisponibilità tal-pillola ritonavir. It-teħid ta' doża waħda ta' 100 mg ta' pillola ritonavir ma' ikla li fiha kontenut ta' 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' bejn 20 – 23% fl-AUC u C_{max} ta' ritonavir.

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

Ġie innutat li ritonavir jiġi fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat mis-sistema epatika cytochrome P450, primarjament mill-familja tal-iżożima CYP3A, u b'mod inqas mill-iżoforma CYP2D6. Studji fuq l-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 ta' ossidifikazzjoni ta' isopropylthiazole (M-2) huwa l-metabolit prinċipali u għandhu attività antiretrovirali simili għal dik tal-prodott mediċinali prinċipali (parent drug). Iżda l-AUC tal-metabolit M-2 kien bejn wieħed u ieħor 3% tal-AUC tal-prodott mediċinali prinċipali.

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

Eliminazzjoni

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

Populazzjonijiet Speċjali

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

Pazjenti b'indeboliment funzjonali tal-fwied

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

Pazjenti b'indeboliment funzjonali renali

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

Pazjenti Pedjatriċi

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-pillola

Copovidone
Sorbitan laurate
Silica, colloidal anhydrous
Sodium chloride
Sodium stearyl fumarate

Ir-rita ta' barra

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 Novembru, 2017
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN TAL-HDPE

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

Għandhom jittiehdu mal-ikel.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jiġu mimghudin, mkissra jew mghaffġa.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Ahżen fil-flixkun oriġinali biex tippoteġih mill-umdità.

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINGARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rta
ritonavir

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

Kull pillola miksija fiha 100 mg ta' ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rta

30 pillola miksija b'rta

90 pillola miksija b'rta

100 pillola miksija b'rta

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

Biex jittiehed mal-ikel.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

Għandhom jittieħdu mal-ikel.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Viartis

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
TIKKETTA TAL-FLIXKUN TA' PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Għandhom jittieħdu mal-ikel.
Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

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

Data meta nfetaħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/17/1242/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

FOLJA TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

Biex jittiehed mal-ikel.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ritonavir Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pillola miksija b'rita
ritonavir

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA B'DOŻA WAHDA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
ritonavir

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ritonavir Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita ritonavir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Ritonavir Viatris u għalxiex jintuża

Ritonavir Viatris fih is-sustanza attiva ritonavir. Ritonavir huwa impeditur protejaż użat flimkien ma' medicini oħra għal 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, Ritonavir ma jittrattax direttament l-HIV tiegħek, iżda jżid il-livelli ta' impedituri tal-protejaż oħra fid-demm biex itejjeb l-effett tagħhom biex jikkontrollalalek l-infezzjoni tal-HIV. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek liema tahlita ta' medicini hija l-aħjar għalik.

Ritonavir Viatrisjintuża 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 ma tiehdu Ritonavir Viatris

Tihux Ritonavir Viatris

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

- ranolazine (użat biex jittratta uġiġh fis-sider kroniku [angina]);
- pethidine, propoxyphene (użati biex itaffu l-uġiġh);
- cisapride (użat biex itaffi ċerti problemi fl-istonku);
- simvastatin, lovastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demmi);
- neratinib (użat biex jittratta kanċer tas-sider);
- lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demmi);
- alfuzosin (użati biex jikkuraw it-tkabbir tal-glandola tal-prostata);
- fusidic acid (użat biex jikkura infezzjonijiet bil-batterji);
- sildenafil jekk int tbat minn marda tal-pulmun li tissejjaħ pressjoni għolja fl-arterji pulmonari li tagħmilha diffiċli biex tiehu n-nifs. Pazjenti li m'għandhomx din il-marda jistgħu jiehdu sildenafil għall-impotenza (disfunzjoni erettili) taħt superviżjoni tat-tabib tagħhom. (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Ritonavir Viatris**);
- avanafil jew vardenafil (użati biex jikkuraw disfunzjoni erettili);
- colchicine (użat biex jikkura l-gotta) jekk għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara s-sezzjoni dwar **Mediċini oħra u Ritonavir Viatris**);
- prodotti li fihom l-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) peress li din tista' twaqqaf lil ritonavir milli jaħdem kif sippost. Il-fexfiex tar-raba' huwa użatt ta' spiss f'mediċini tal-ħxejjex li tista' tixtrihom inti stess.

*

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Ritonavir Viatris.

Informazzjoni Importanti

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int għandek/kellek:

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tesperjenza:

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Ritonavir Viatris

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

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

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

- **Sildenafil jew tadalafil** għall-impotenza (disfunzjoni erettili). Jista' jkun hemm il-htieġa li tiġi mnaqqa d-doża u/jew il-frekwenza tal-użu ta' dawn il-mediċini biex tiġi evitata li tirriżulta pressjoni baxxa ħafna u erezzjoni fit-tul. M'għandekx tieħu Ritonavir Viatris ma' sildenafil jekk int tbat minn pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (ara wkoll sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek ma tieħdu Ritonavir Viatris**). Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu tadalafil għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari.
- **Colchicine** (għall-gotta) peress li ritonavir jista' jgħolli l-livelli ta' din il-mediċina fid-demm. M'għandekx tieħu ritonavir ma' colchicine jekk għandek problemi fil-kliewi u / jew fil-fwied (ara wkoll is-sezzjoni ta' fuq: **'Tieħux Ritonavir Viatris'**).
- **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 int tkun qiegħed tieħu digoxin u Ritonavir Viatris, biex tevita li jkollok problemi tal-qalb.
- **Kontraċettivi li fihom l-ormoni** li fihom ethinylestradiol għax ritonavir jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn il-mediċini. Huwa rrakkomandat li minflok, jintuża kondom jew metodu ieħor ta' kontraċezzjoni li ma fihx ormoni. Jista' jkun ukoll li tinnota ħruġ ta' demm irregolari mill-ġuf jekk int tieħu dan it-tip ta' kontraċettiv li fih l-ormoni flimkien ma' ritonavir.
- **Atorvastatin jew rosuvastatin** (għall-kolesterol għoli) għax ritonavir jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dawn il-mediċini. Tkellem mat-tabib tiegħek qabel tieħu mediċini li jnaqqsu l-kolesterol flimkien ma' ritonavir (ara ukoll **'Tieħux Ritonavir Viatris'** hawn fuq).
- **Sterojdi** (e.ż. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) għax ritonavir jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dawn il-mediċini li jista' jwassal għas-sindromu *Cushing* (*Cushing's syndrome*) (żvilupp ta' wiċċ tond) u jnaqqas il-produzzjoni tal-ormon cortisol. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun irid inaqqaslek id-doża tal-isterojd jew josserva l-effetti avversi aktar mill-qrib.
- **Trazodone** (mediċina għad-depressjoni) għax jistgħu jseħħu effetti li m'humiex mixtieqa, bħal nawseja, sturdament, pressjoni baxxa fid-demm u jaġhtik hass ħażin meta dan jittieħed flimkien ma' ritonavir.
- **Rifampicin** (użati għat-tuberkulosi) għax tista' tiġi kkawżata ħsara serja fil-fwied meta jittieħdu flimkien ma' ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (użat għal-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari) għax ritonavir jista' jżid il-livelli ta' din il-mediċina fid-demm.

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

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

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

Hemm ċerti mediċini li int assolutament ma tistax tohodhom ma' ritonavir. Dawn huma mnizzla aktar 'il fuq f'sezzjoni 2, taht 'Tiehux Ritonavir Viatris'.

Meta tiehu Ritonavir Viatris mal-ikel u max-xorb

Il-pilloli Ritonavir Viatris għandhom jittiehdu mal-ikel.

Tqala u Treddigh

Jekk inti tqila, tahseb 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.

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Ritonavir Viatris fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu Ritonavir Viatris

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

Huwa importanti li l-pilloli Ritonavir Viatris jinbelghu shaħ u mhux jiġu mimghudin, mkissra jew mgħaffġa.

Id-doża rakkomandata ta' Ritonavir hija:

Ritonavir Viatris huwa użat biex iżid l-effetti ta' ċerti mediċini oħra għal kontra l-HIV. Id-doża tipika għall-adulti hi 1 jew 2 pilloli darba jew darbtejn kuljum. Għal aktar rakkomandazzjonijiet fid-dettall dwar dożaġġ, inkluz id-dożaġġ għat-tfal, ara l-Fuljett ta' Tagħrif ta' daww il-mediċini għal kontra l-HIV li Ritonavir Viatris ikun qiegħed jingħata magħhom.

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

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

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

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

Jekk tiegħu Ritonavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Ritonavir Viatris

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 Ritonavir Viatris

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji mnizzla hawn taht hija determinata bil-mod kif inhu indikat hawn taht:

Komuni hafna jistghu jaffetwaw aktar minn 1 f' 10 persuni

- uġigh fil-parti ta' fuq jew t'isfel tal-istonku
- rimettar
- dijarea (tista' tkun severa)
- thossok imdardar (nawseja)
- fwawar, thoss is-shana
- uġigh ta' ras
- sturdament
- uġigh fil-griżmejn
- soghla
- taqlib fl-istonku jew indigestjoni
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tirzih fl-idejn, fis-saqajn jew madwar ix-xofftejn u l-halq
- thossok dgħajjed/dgħajjen
- ikollok toghma hazina fil-halq
- hsara fin-nervituri li tista' tikkawza dgħjufija jew uġigh
- hakk
- raxx
- uġigh fil-gogi jew uġigh fid-dahar

Komuni jistghu jaffetwaw sa 1 f' 10 persuni

- reazzjonijiet allergici li jinkludu raxx fil-gilda (tista' tkun hamra, mqabbza u tqabbdek il-hakk), nefha severa tal-gilda u ta' tessuti ohra
- ma tkunx tista' torqod (nuqqas ta' rqad)
- ansjeta
- zieda fil-livelli tal-kolesterol
- zieda fil-livelli tat-trigliceridi
- gotta
- fsada fl-istonku
- infjammazzjoni tal-fwied u sfurja tal-gilda jew l-abjad tal-ghajnejn
- zieda fl-awrina
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- attack tal-epilessija (accessjonijiet)
- livelli baxxi tad-diski zghar fid-demm (*platelets*)
- ghatax (dehidratazzjoni)
- menstrwazzjoni esagerata
- gass fl-istonku u fl-imsaren
- telf ta' aptit
- ulceri fil-halq
- wegghat fil-muskoli (uġigh), sensitivita jew dgħjufija
- deni
- tnaqqis fil-piz
- rizultati tat-testijiet tal-laboratorju: tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demm (bhal kimika tad-demm u add ta' celloli fid-demm)
- konfuzjoni
- diffikulta biex toqghod attent
- hass hazin
- visjoni mcajpra
- nefha fl-idejn u fis-saqajn
- pressjoni gholja
- pressjoni baxxa u thossok hazin meta tqum bil-wieqfa
- kesha fl-idejn u fis-saqajn
- akne

Mhux komuni jistghu jaffetwaw sa 1 f' 100 persuni

- dijabete
- attack tal-qalb
- insufficjenza renali

Rari jistghu jaffetwaw sa 1 f' 1 000 persuni

- reazzjonijiet fil-gilda severi jew li jpoġġu l-hajja fil-periklu, inkluzi bziezag (is-sindromu *Stevens Johnson*, nekrolizi tossika tal-epidermide)
- reazzjonijiet allergici serji (anafilassi)
- livelli gholjin ta' zokkor fid-demm

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

- gebel fil-kliewi

Ghid lit-tabib tieghek jekk thossok imdardar, jekk qiegħed tirremetti, jew għandek uġigh fl-istonku, ghax dawn jistghu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa. Ghid lit-tabib tieghek ukoll jekk

tesperjenza uġiħ fil-ġogi, weġġhat u uġiħ (speċjalment tal-ġenbejn, tal-irkoppa u tal-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqtaq, għax dan jista' jkun sinjal ta' nekrosi tal-ġhadam. Ara ukoll sezzjoni 2 **X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek ma tiehdu Ritonavir Viatris.**

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju 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 Ritonavir Viatris

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ritonavir Viatris

- Is-sustanza attiva hi ritonavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ritonavir.

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

Kif jidher Ritonavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Mhux il-qisien kollha tal-pakketti jistgħu jinbieghu.

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

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

Manifattur:

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

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited Τηλ: + 357

22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 676 055 80

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

