

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir, 100 mg suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks suukaudse suspensiooni pulbri kotike sisaldab 100 mg ritonaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Beež/kahvatukollane kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ritonaviir on näidustatud HIV-1-nakkusega patsientide (täiskasvanud ning 2-aastased ja vanemad lapsed) raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ritonaviiri tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Annustamine

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana koos teiste proteaasi inhibiitoritega, peab tutvuma vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Järgnevalt toodud HIV-1 proteaasi inhibiitoreid soovitatakse kasutada koos ritonaviiriga (farmakokineetilise toime tugevdaja) allpool loetletud annustes.

Täiskasvanud

Amprenaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas).

Fosamprenaviir (700 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Lopinaviir koos samas ravimvormis ritonaviiriga (lopinaviir/ritonaviir) 400 mg/100 mg või 800 mg/200 mg.

Sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas)

varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Ravi alguses esimese 7 päeva jooksul sakvinaaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas), seejärel sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Tipranaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (200 mg kaks korda ööpäevas) (tipranaviiri koos ritonaviiriga ei tohi kasutada varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel).

Darunaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas)

varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) võib kasutada mõnel varem retroviirusvastast ravi

saanud patsiendil. Lisainformatsiooni varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel üks kord ööpäevas kasutamise kohta vaata darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest. Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Ritonaviiri soovitatakse manustada 2-aastastele ja vanematele lastele. Edasiste annustamisjuhiste saamiseks lugege teiste (ritonaviiriga samaaegseks kasutamiseks lubatud) proteaasi inhibiitorite tooteinformatsiooni.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Kuna ritonaviir metaboliseerub peamiselt maksas, võib ritonaviir sobida neerupuudulikkusega patsientidele ettevaatlikuks kasutamiseks farmakokineetilise toime tugevdajana sõltuvalt samaaegselt manustatavast spetsiifilisest proteaasi inhibiitorist. Siiski, kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens. Täpsemate annustamisjuhiste saamiseks neerukahjustusega patsientidele tutvuge samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Maksakahjustus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidel ei tohi ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana kasutada (vt lõik 4.3). Farmakokineetiliste uuringute puudumisel stabiilse raske kompenseerimata maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh' klass C) tuleb olla ettevaatlik ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana, kuna samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori plasmakontsentratsioon võib suurened. Täpsemad soovitusel ritonaviiri kasutamiseks farmakokineetilise toime tugevdajana maksapuudulikkusega patsientidel sõltuvad samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Täpsema annustamist puudutava info saamiseks maksapuudulikkusega patsientide kohta tuleb lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Täiskasvanud

Norvir suukaudse suspensiooni pulbri soovitatav annus on 600 mg (kuus kotikest) kaks korda päevas suu kaudu koos toiduga.

Ravimi taluvust aitab parandada, kui tõsta ritonaviiri annuseid ravi alustamisel järk-järgult. Ravi alustatakse annusega 300 mg (kolm kotikest) kaks korda päevas esimesel kolmel päeval. Järgneva kuni 14 päeva jooksul tõstetakse annust 100 mg (ühe kotikese) kaupa kaks korda päevas kuni annuseni 600 mg kaks korda päevas. Patsientidele tohib annuseid 300 mg kaks korda päevas manustada kuni 3 päeva.

Annuste ettevalmistamise kohta vt täpsemalt allpool lõik „Manustamisviis“ ja lõik 6.6.

Lapsed ja noorukid (2-aastased ja vanemad)

Norvir suukaudse suspensiooni soovitatud annus lastele on 350 mg/m² suu kaudu kaks korda päevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda päevas. Algannuseks on 250 mg/m², mida tõstetakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m² kaupa kaks korda päevas.

**Norvir suukaudse suspensiooni pulbri annustamisjuhised lastele
(valmis suspensioon 100 mg/10 ml)*†**

Kehapindala* (m ²)	250 mg/m ² kaks korda päevas	300 mg/m ² kaks korda päevas	350 mg/m ² kaks korda päevas
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

* Pärast segamist 9,4 ml vedelikuga on suspensiooni kontsentratsioon 10 mg/ml.

† Mõnel juhul on koguseid ja/või annuseid kohandatud, et tagada soovitatav lõplik annus ja annustamiskogus.

Kehapindala (BSA) saab arvutada järgmise valemi abil:
 $BSA (m^2) = \sqrt{pikkus (cm) \times kehakaal (kg) / 3600}$

Kehapindalade kohta, mida ei ole eespool tabelis ära toodud, saab manustamiseks vajaliku lahusekoguse (ml) arvutada, korrutades kehapindala: 25-ga annuse 250 mg/m², 30-ga 300 mg/m² ja 35-ga 350 mg/m² puhul.

Annuste ettevalmistamise kohta vt täpsemalt allpool lõik „Manustamisviis“ ja lõik 6.6.

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed näitasid, et eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Hetkel puuduvad spetsiifilised andmed selle patsientide populatsiooni kohta ja seetõttu ei saa vastavaid annustamissoovitusi esitada. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens. Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, ei ole tõenäoline toimeaine märkimisväärne eemaldamine hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel.

Maksakahjustus

Ritonaviir metaboliseeritakse ja eritatakse organismist peamiselt maksa kaudu. Farmakokineetilised andmed näitavad, et kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientide ravimisel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Ritonaviiri ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Norvir'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Norvir suukaudse suspensiooni pulber manustatakse suukaudselt, valatuna pehmele toidule (õunakaste või vanillipuding) või segatuna vedelikuga (vesi, piimakakao või laste piimasegu). Norvir suukaudse suspensiooni pulbri ettevalmistamise ja manustamise kohta täpsemalt vt lõik 6.6. Ravimi segamine teiste ainetega, mida antud soovitustes ei ole kirjeldatud, on tervishoiutöötaja või kasutaja vastutusel.

Norvir suukaudse suspensiooni pulber manustatakse koos toiduga. Norvir suukaudse suspensiooni pulbri kibedat järelmaitset saab vähendada, kui kohe pärast annuse manustamist võtta maapähklivõid, pähklišokolaadivõiet või mustsõstrasiirupit.

Norvir suukaudse suspensiooni pulbri määratud annuseid saab manustada läbi toitmissondi, kui see on segatud veega nagu kirjeldatud lõigus 6.6. Ravimi manustamisel järgige toitmissondi kasutamise juhiseid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb vastunäidustusi lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri manustada ei farmakokineetilise toime tugevdajana ega retroviirusvastase ravimina.

In vitro ja *in vivo* uuringute põhjal on ritonaviir tugev CYP3A ja CYP2D6 vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonide pärssija. Järgnevalt toodud ravimite samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud. Kui ei ole märgitud teisiti, põhineb vastunäidustus ritonaviiri võimel pärssida samaaegselt manustatud ravimi metabolismi, mis viib viimase ekspositsiooni suurenemiseni ning tekib kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete risk.

Ritonaviiri võime mõjutada ensüüme võib olla annusest sõltuv. Mõnede ravimite puhul võivad vastunäidustused olla asjakohasemad siis, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, võrreldes sellega, kui seda kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (nt rifabutiin ja vorikonasool).

Ravimrühm	Konkreetne ravim rühmas	Põhjendus
Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine		
α_1 -adrenoretseptorite antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis võib viia raske hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5).
Analgeetikumid	Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Norpetidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb raske hingamisdepressiooni või hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Vähivastased ravimid	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus, kaasaarvatud maksatoksilisus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).

Arütmiavastased ravimid	Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb arütmiate tekkeoht ning samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Antibiootikumid	Fusidiinhape	Fusidiinhappe ja ritonaviiri plasmakontsentratsioonide suurenemine.
Seenevastased ravimid	Vorikonasool	Ritonaviiri (annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) kasutamine koos vorikonasooliga on vastunäidustatud, kuna viimase plasmakontsentratsioon väheneb ja tema toime võib nõrgeneda (vt lõik 4.5).
Podagra ravimid	Kolhitsiin	Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel võivad tekkida tõsised ja/või eluohtlikud reaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimite tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Mükobakterite vastased ained	Rifabutiin	Kui ritonaviiri (500 mg kaks korda ööpäevas) manustatakse koos rifabutiiniga kui retroviirusvastast ravimit, suureneb rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tagajärjel ka kõrvaltoimete (sh uveiidi) tekkeoht (vt lõik 4.4). Soovitused ritonaviiri kui farmakokineetilise toime tugevdaja kasutamise kohta koos rifabutiiniga on toodud lõigus 4.5.
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedada tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Klosapiin, pimosiid	Klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioonide suurenemine, mis viib ägedate toksiliste toimete (sh vasospasmi ja isheemia) avaldumiseni.
Seedetrakti motoorikat mõjutavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suureneb nimetatud ravimite tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Lipiidisaldust muutvad ained		
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeoht (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).

PDE5 inhibiitor	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Vastunäidustatud, kui kasutatakse ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni tõus vereplasmas. Seetõttu suureneb sildenafili kõrvaltoimete tekkerisk (mh hüpotensioon ja minestus). Vt lõik 4.4 ja 4.5 sildenafili koosmanustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Rahustid/uinutid	Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne midasolaam ja triasolaam	Klorasepaadi, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, suukaudse midasolaami ja triasolaami plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimitest tingitud ülemäärase sedatsiooni ja hingamisdepressiooni tekkeoht. (Ettevaatusabinõud parenteraalselt manustatava midasolaami kasutamisel vt lõik 4.5).

Ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemine

Taimsed preparaadid	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamisega kaasneb ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemise ja kliiniliste toimete nõrgenemise oht (vt lõik 4.5).
---------------------	-----------------	---

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ritonaviir ei ole HIV-1-infektsiooni ega AIDS-i ravim. Patsientidel, kes saavad ravi ritonaviiri või mõne teise retroviirusvastase ravimiga, võivad siiski tekkida oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-1 infektsioonist tingitud tüsistused.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb arvestada ka vastavat proteaasi inhibiitorit puudutavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid ja lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Kroonilise kõhulahtisuse või malabsorptsiooniga patsiendid

Kõhulahtisuse korral on soovitatav täiendav jälgimine. Kui ritonaviirravi ajal esineb kõhulahtisust suhteliselt tihti, võib see vähendada ritonaviiri või teiste samaaegselt manustatavate ravimite imendumist ja efektiivsust (vähenenud saadavuse tõttu). Raske ja püsiv oksendamine ja/või kõhulahtisus, mida seostatakse ritonaviiri kasutamisega, võib ohustada ka neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav neerude talitlust jälgida.

Hemofiilia

Kirjeldatud on verejooksude sagedasemat esinemist, sh spontaanseid nahahematoome ja hemartroose A ja B tüüpi hemofiilia patsientidel, keda raviti proteaasi inhibiitoritega. Mõnele patsiendile manustati lisaks verehüübimisfaktorit VIII. Rohkem kui pooltel neist juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Oletatakse põhjuslikku seost, kuigi toimemehhanism ei ole teada. Seetõttu peavad hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenemise võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide

puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pankreatiit

Pankreatiiti tuleb kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või pankreatiidile viitavad laborianalüüside kõrvalekalded (näiteks seerumi lipaaside või amülaaside aktiivsuse tõus). Nende nähtude või sümptomitega patsientide seisundit tuleb hinnata ja Norvir-ravi katkestada, kui pankreatiidi diagnoos on kinnitatud (vt lõik 4.8).

Immuunsuse rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundit või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunsuse rekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuune hepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

Maksahaigus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri anda (vt lõik 4.2). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidiviiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Maksa düsfunktsiooniga (sh äge krooniline hepatiit) patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb seetõttu jälgida vastavalt tavalisele praktikale. Kui nendel patsientidel ilmneb viiteid maksahaiguse süvenemisele, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Neeruhaigus

Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens (vt ka lõik 4.2).

Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (DF) kliinilisel kasutamisel on teatatud neerupuudulikkusest, neerukahjustusest, kreatiini taseme tõusust, hüpofosfateemiast ja proksimaalsest tubulopaatiast (sh Fanconi sündroom) (vt lõik 4.8).

Ravimi vale kasutamine

Eriline tähelepanelikkus on vajalik Norvir'i annuse täpsel välja arvestamisel, retsepti kirjutamisel, patsiendi informeerimisel ja annustamisjuhiste jagamisel, et vähendada ravimi vale kasutamise ja alannustamise ohtu. See on eriti tähtis imikute ja väikelaste puhul.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

PR-intervalli pikenedamine

Ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat asümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest kaasneva struktuuralse südamehaigusega või juhtehäiretega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir) koos ritonaviiriga. Norvir'i tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Koostoimed teiste ravimitega

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Järgnevalt toodud hoiatuste ja ettevaatusabinõudega tuleb arvestada juhul, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina. Ei saa eeldada, et samad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka siis, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (annustes 100 mg ja 200 mg). Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb tutvuda ka kõigi hoiatuste ja ettevaatusabinõudega, mis puudutavad samaaegselt manustatavat proteaasi inhibiitorit ja seetõttu tuleb allpool toodud informatsiooni kehtivuse kontrollimiseks lugeda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4.

PDE5 inhibiitorid

Eriline ettevaatus on vajalik sildenafili või tadalafili määramisel erektsioonihäirete raviks ritonaviirravil olevatele patsientidele. Ritonaviiri ja nende ravimite koosmanustamine eeldatavalt suurendab oluliselt nende kontsentratsioone ja põhjustab nendega seotud kõrvaltoimeid, sh hüpotensioon ja pikenenud erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Sildenafili ja ritonaviiri kooskasutamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini ja lovastatiini ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümidest. Seetõttu ei soovitata ritonaviiri samaaegset kasutamist simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suureneb risk müopaatia (sh rabdomüolüüs) tekkeks. Samuti on ettevaatus vajalik, kui ritonaviiri võetakse koos atorvastatiiniga, mille ainevahetus sõltub vähem CYP3A isoensüümidest. Sellisel juhul tuleb mõelda ka ritonaviiri annuste vähendamisele. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümidest, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini ja rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A isoensüümidest ning seega ei tohiks tekkida koostoimeid ritonaviiriga. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Kolhitsiin

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nagu ritonaviir) ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud eluohtlikke ja surmaga lõppevaid ravimite koostoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Digoksiin

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel digoksiini võtvatele patsientidele, kuna ritonaviiri koosmanustamine digoksiiniga eeldatavalt suurendab digoksiini taset. Suurenenud digoksiini tase võib aja jooksul väheneda (vt lõik 4.5).

Ritonaviiri määramisel digoksiini juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini annust vähendada poole võrra patsiendi normaalsest annusest ja patsiente peab ritonaviiri ja digoksiini koosmanustamise alustamisel mitme nädala jooksul tavapärasest hoolikamalt jälgima.

Digoksiini määramisel ritonaviiri juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini manustamist alustada järk-järgulisemalt kui tavaliselt. Sel perioodil tuleb digoksiini taset monitoorida intensiivsemalt kui

tavaliselt ning tuginedes kliinilistele, elektrokardiograafilistele ja digoksiini taseme leidudele kohandada vajadusel annuseid.

Etünüülostradiool

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etünüülostradioli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir tõenäoliselt nende toimet ja muudab emakaveritsuste iseloomu.

Glükokortikoidid

Ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Trasodoon

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel trasodooni kasutavatele patsientidele. Trasodoon on CYP3A4 substraat ja ritonaviiriga koosmanustamine eeldatavalt suurendab trasodooni taset. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud ühekordse annuse koostoimeuuringutes on täheldatud kõrvaltoimetena iiveldust, pearinglust, hüpotensiooni ja sünkoopt (vt lõik 4.5).

Rivaroksabaan

Ritonaviiri ei ole soovitatav kasutada rivaroksabaani võtvatel patsientidel suurenenud veritsuse tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Riotsiguaat

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav riotsiguaadi ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Vorapaksaar

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav vorapaksaari ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Bedakviliin

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniid

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Madalas annuses ritonaviiri samaaegsel manustamisel PI-tega sõltub HIV-proteaasi inhibiitorite kõrvaltoimete profiil konkreetsest proteaasi inhibiitorist.

Mehhanismide ja võimalike proteaasi inhibiitorite koostoimeid mõjutavate mehhanismide kohta vt lõik 4.5. Palun tutvuge ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Sakvinaaviir

Ritonaviiri ei tohi kasutada suuremates annustes kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremate annuste kasutamisel on täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Sakvinaaviiri kasutamine koos ritonaviiriga on põhjustanud raskeid kõrvaltoimeid – peamiselt diabeetilist ketoatsidoosi ja maksahäireid (eelkõige maksahaigust põdevatel patsientidel).

Sakvinaaviir/ritonaviiri ei tohi võtta koos rifampitsiiniga seoses nende kolme ravimi koosmanustamisel tekkiva raske hepatotoksilisuse (väljendub maksa transaminaaside hulga suurenemisena) ohuga (vt lõik 4.5).

Tipranaviir

Tipranaviiri samaaegset manustamist koos 200 mg ritonaviiriga on seostatud kliinilise hepatiidi ja maksapuudulikkusega – täheldatud on ka mõningaid surmajuhtumeid. Eriti tähelepanelik tuleb olla patsientide suhtes, kellel on kaasuv krooniline B-hepatiit või C-hepatiit, kuna nendel patsientidel on hepatotoksiliste toimete avaldumise oht suurem.

Madalamaid kui 200 mg kaks korda ööpäevas ritonaviiri annuseid ei tohi kasutada, kuna need võivad mõjutada kombinatsiooni efektiivsuse profiili.

Fosamprenaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud fosamprenaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada ravimkombinatsiooni ohutusprofiili ja ei ole seetõttu soovitatavad.

Atasanaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud atasanaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg üks kord ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada atasanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed kõrvaltoimed, hüperbilirubineemia) ja ei ole seetõttu soovitatavad. Ainult juhul kui atasanaviiri ja ritonaviiri manustatakse koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse tõstmist tasemeni 200 mg üks kord ööpäevas. Sellisel juhul on vajalik hoolikas kliiniline monitoorimine. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge atasanaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaviiril on tugev afiinsus mitmete tsütokroom P450 isoensüümide suhtes ning ta võib pärssida CYP3A4 > CYP2D6 suunal toimuvat oksüdeerumist. Ritonaviiri koosmanustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate ravimitega võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõusu mis võib võimendada või pikendada terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Teatud ravimite (nt alprasolaami) puhul võib ritonaviiri CYP3A4 metabolismi inhibeeriv toime aja jooksul taanduda. Ritonaviiril on tugev afiinsus ka P-glükoproteiini suhtes ja ta võib selle transporterite aktiivsust inhibeerida. Ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeeriv toime võib aja jooksul taanduda (nt digoksiin ja feksofenadiin – vt allpool tabel “Ritonaviiri toimed mitte retroviirusvastastele ravimitele”), sõltumata sellest, kas teda kasutatakse koos teiste proteaasi inhibiitoritega või ilma. Ritonaviir võib indutseerida glükuronisatsiooni ja CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ning CYP2C19 kaudu toimuvat oksüdatsiooni, suurendades nende ensüümide kaudu metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni, mis võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse vähenemist, mis omakorda võib vähendada terapeutilist toimet või lühendada selle kestvust.

Ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana tuleb olulise ravimkoostoimeid puudutava info saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravimid, mis mõjutavad ritonaviiri taset

Samaaegne liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamine võib vähendada ritonaviiri kontsentratsioone seerumis. Põhjuseks on ravimit metaboliseerivate ensüümide

aktiveerimine liht-naistepuna poolt. Liht-naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos ritonaviiriga. Kui patsient juba tarvitab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimaluse korral kontrollida viiruste hulka veres. Ritonaviiri tase võib naistepuna võtmise lõpetamise järel tõusta. Vajadusel korrigeerida ritonaviiri annust. Liht-naistepuna toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise katkestamist (vt lõik 4.3).

Teatud ravimite (nt delavirdiin, efavirens, fenütoin ja rifampitsiin) samaaegne manustamine võib mõjutada ritonaviiri plasmakontsentratsiooni. Need koostoimed on ära märgitud alltoodud ravimite koostoimete tabelites.

Ravimid, mida mõjutab ritonaviiri kasutamine

Ritonaviiri ja proteaasi inhibiitorite, retroviirusvastaste ainete (mitte proteaasi inhibiitorid) ja teiste mitte retroviirusvastaste ravimite vahelised koostoimed on nimetatud alltoodud tabelites. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravimkoostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir ¹	↑ 64%	↑ 5 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: amprenaviiri annuses 600 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema amprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Atasanaviir	300 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 24 tunni järel	Atasanaviir	↑ 86%	↑ 11 korda
Ritonaviir suurendab atasanaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: atasanaviiri annuses 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg üks kord ööpäevas ravikogemusega patsientidel. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema atasanaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Darunaviir	600 mg üksikannusena	100 mg iga 12 tunni järel	Darunaviir	↑ 14 korda	
Ritonaviir tõstab darunaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Terapeutilise toime kindlustamiseks peab darunaviiri manustama koos ritonaviiriga. Ritonaviiri annuste, mis ületavad 100 mg kaks korda päevas, koosmanustamist darunaviiriga ei ole uuritud. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.					
Fosamprenaviir	700 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir	↑ 2,4 korda	↑ 11 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri (tekib fosamprenaviirist) plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Terapeutilise toime tagamiseks tuleb fosamprenaviiri manustada koos ritonaviiriga. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: fosamprenaviiri annuses 700 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Uuringute käigus ei ole ritonaviiri koos fosamprenaviiriga manustatud suuremates annustes kui 100 mg. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↑ 178%	ND
			Ritonaviir	↑ 72%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↔	↑ 4 korda
			Ritonaviir	↔	↔

Ritonaviir suurendab indinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel koos indinaviiriga (800 mg kaks korda ööpäevas) tuleb olla ettevaatlik kuna nefrolitiaasi tekkeoht võib olla suurenenud.

Nelfinaviir	1250 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 20...39%	ND
	750 mg üksikannusena	500 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 152%	ND
Ritonaviir ↔ ↔					
Ritonaviir suurendab nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas.					

Sakvinaviir	1000 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaviir ⁴	↑ 15 korda	↑ 5 korda
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaviir ⁴	↑ 17 korda	ND
Ritonaviir ↔ ↔					
Ritonaviir suurendab sakvinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Sakvinaviiri tohib manustada ainult koos ritonaviiriga. Ravimkombinatsioon 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas ning 1000 mg sakvinaviiri kaks korda ööpäevas tagab rohkem kui 24 tunni jooksul samasuguse sakvinaviiri süsteemse saadavuse nagu 1200 mg sakvinaviiri manustamine kolm korda ööpäevas ilma ritonaviirita.					

Kiiniises uuringus tervetel vabatahtlikel, milles uuriti rifampitsiini annuse 600 mg üks kord ööpäevas ja sakvinaviiri annuse 1000 mg koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koostoimeid, täheldati pärast 1 kuni 5 päeva kestnud koosmanustamist rasket hepatotsellulaarset toksilisust koos transaminaaside taseme tõusuga kuni > 20 korda üle normi ülemise piiri. Raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei tohi sakvinaviir/ritonaviiri koos rifampitsiiniga kasutada.

Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema sakvinaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tipranaviir	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel	Tipranaviir	↑ 11 korda	↑ 29 korda
				Ritonaviir	↓ 40%
Ritonaviir tõstab tipranaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Tipranaviiri tuleb manustada koos väikese annuse ritonaviiriga, et tagada tema terapeutiline toime. Kombinatsioonis tipranaviiriga ei tohi ritonaviiri kasutada madalamates annustes kui 200 mg kaks korda ööpäevas, kuna see võib mõjutada ravimkombinatsiooni efektiivsust. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema tipranaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb ristuv uuringul, võrdlus 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kaks korda ööpäevas.
2. Põhineb ristuv uuringul, võrdlus 400 mg atasanaviiriga, mida manustati ainsa ravimina üks kord ööpäevas.
3. Põhineb ristuv uuringul, võrdlus 800 mg indinaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kolm korda ööpäevas.
4. Põhineb ristuv uuringul, võrdlus 600 mg sakvinaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kolm korda ööpäevas.

Ravimkoostoimed – ritonaviir koos retroviirusvastaste ravimitega (mitte proteaasi inhibiitoritega)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud ravim AUC	C _{min}
------------------------------	---	---------------------	--------------------	------------------

Didanosiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg 2 tunni möödudes iga 12 tunni järel	Didanosiin	↓ 13%	↔
Kuna ritonaviiri tuleb manustada koos toiduga, didanosiooni aga tühja kõhuga, tuleb ravimeid manustada eraldi – 2,5-tunnise intervalliga. Annuseid ei ole vaja muuta.					
Delavirdiin	400 mg iga 8 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Delavirdiin ¹	↔	↔
			Ritonaviir	↑ 50%	↑ 75%
Retrospektiivsete andmete võrdlemisel tundub, et ritonaviir ei mõjuta delavirdiini farmakokineetikat. Delavirdiini ja ritonaviiri kombineerimisel võib kaaluda viimase annuste vähendamist.					
Efavirens	600 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	Efavirens	↑ 21%	
			Ritonaviir	↑ 17%	
Patsientidel, kellele manustati ritonaviiri retroviirusvastaste ravimina kombinatsioonis efavirensiga, esines sagedamini kõrvaltoimeid (nt pearinglus, iiveldus, paresteesia) ja laborianalüüside kõrvalekaldeid (maksaensüümide aktiivsuse tõus).					
Maravirok	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maravirok	↑161%	↑28%
Ritonaviir tõstab maraviroki plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroki võib manustada koos ritonaviiriga maraviroki biosaadavuse tõstmiseks. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttega.					
Nevirapiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Nevirapiin	↔	↔
			Ritonaviir	↔	↔
Ritonaviiri ja nevirapiini samaaegne manustamine ei muuda ritonaviiri ega nevirapiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.					
Raltegraviir	400 mg üksikannus	100 mg iga 12 tunni järel	Raltegraviir	↓ 16%	↓ 1%
Ritonaviiri ja raltegraviiri samaaegne manustamine põhjustab raltegraviiri taseme väheolulist langust.					
Zidovudiin	200 mg iga 8 tunni järel	300 mg iga 6 tunni järel	Zidovudiin	↓ 25%	ND
Ritonaviir võib indutseerida zidovudiini glükuronisatsiooni ja seetõttu väheneb natuke zidovudiini plasmakontsentratsioon. Annuseid ei ole vaja muuta.					
ND: Ei ole kindlaks tehtud (<i>not determined</i>).					
1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.					

Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
------------------------------	---	---------------------	--	--

Alfa₁-adrenoretseptorite antagonist

Alfusosiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt alfusosiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
------------	--

Amfetamiini derivaadid

Amfetamiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suureneb amfetamiini ja tema derivaatide plasmakontsentratsioon. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (vt lõik 4.4).
------------	---

Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
------------------------------	---	---------------------	--	--

Analgeetikumid

Buprenorfiin	16 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfiin			↑ 33%	↑ 108%

Glükuroniidi metaboliidid

↔ ↔

Buprenorfiini ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni tõus ei tekitanud opioidide tolerantsusega patsientide grupis kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi muutusi. Buprenorfiini või ritonaviiri annuse kohandamine nende preparaatide koosmanustamisel ei pruugi olla vajalik. Kui ritonaviiri kasutatakse koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja buprenorfiiniga, tuleb tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.

Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen

Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt norpetidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

Fentanüül

Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb fentanüüli plasmakontsentratsioon. Fentanüüli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (sh hingamise pärssimine).

Metadoon¹

5 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 36%	↓ 38%
-------------------------	---------------------------	-------	-------

Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik metadooni annuste suurendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Annuste kohandamisel tuleks lähtuda patsiendi kliinilisest vastusest metadoonravile.

Morfiin

Morfiini tase võib langeda, kuna samaaegselt manustatud ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.

Stenokardia ravimid

Ranolasiin

CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Antiarütmikumid

Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin

Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

Digoksiin

0,5 mg ühekordse intravenoosse annusena	300 mg iga 12 tunni järel, 3 päeva	↑ 86%	ND
---	------------------------------------	-------	----

0,4 mg ühekordse 200 mg iga 12 tunni ↑ 22% ↔
suukaudse annusena järel, 13 päeva

See koostoime võib esineda tänu ritonaviiri põhjustatud modifikatsioonile P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini väljavoolus. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Patsientidel, kes kasutavad ritonaviiri, võib suurenenud digoksiini kontsentratsioon aja jooksul induktsiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).

Astmavastased ravimid

Teofülliin ¹	3 mg/kg iga 8 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 43%	↓ 32%
-------------------------	------------------------------	------------------------------	-------	-------

Ritonaviiri samaaegsel manustamisel võib olla vajalik teofülliooni annuste suurendamine, kuna ritonaviiri indutseerib isoen süümi CYP1A2.

Vähivastased ravimid ja kinaasi inhibiitorid

Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/1 tund	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus	varem 200 mg iga 12 tunni järel/ samaaegne	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg üksikannus	manustamine 200 mg iga 12 tunni järel/6 tundi hiljem	↑ 11%	↑ 5%

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C_{max} väärtuste suurendamise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. Afatiniibi manustamisel koos Norvir'iga peab olema ettevaatlik (vt afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte). Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Abematsikliib

CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada abematsikliibi kontsentratsioon seerumis.

Abematsikliibi ja Norvir'i samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Apalutamiid

Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilist paranemist ei pruugi toimuda. Lisaks võib koosmanustamisel ritonaviiriga suurendada kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, sh krampid.

Ritonaviiri manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.

Tseritiniib

CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada tseritiniibi kontsentratsioon seerumis. Tseritiniibi manustamisel koos Norvir'iga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusid leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin, vinblastiin

Ritonaviiriga koosmanustamisel võib plasmakontsentratsioon suurendada, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.

Enkorafeniib	<p>Koosmanustamisel ritonaviiriga võib suurendada kontsentratsioon seerumis, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja ritonaviiri peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.</p>			
Fostamatiiniib	<p>Fostamatiiniibi manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusel leiate fostamatiiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.</p>			
Ibrutiniib	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada ibrutiniibi kontsentratsioon seerumis, mis suurendab riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest ritonaviiriga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja ritonaviiri on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.</p>			
Neratiiniib	<p>CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada neratiiniibi kontsentratsioon seerumis.</p> <p>Norvir'i ja neratiiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).</p>			
Venetoklaks	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis, mis suurendab riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p> <p>Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p>			
Antikoagulandid				
Rivaroksabaan	10 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 153%	↑ 55%
	<p>CYP3A ja P-gp inhibeerimine suurendab rivaroksabaani plasmataset ja farmakodünaamilist toimet, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani võtvatel patsientidel ritonaviiri kasutada.</p>			
Vorapaksaar	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada vorapaksaari kontsentratsioon seerumis. Vorapaksaari ja Norvir'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).</p>			
Varfariin	5 mg ühekordse annusena	400 mg iga 12 tunni järel	↑ 9%	↓ 9%
S-varfariin			↓ 33%	↔
R-varfariin				
	<p>Ritonaviiri samaaegsel manustamisel vähenes CYP1A2 ja CYP2C9 induktiooni tõttu R-varfariini tase, kuid S-varfariini farmakokineetikat see eriti ei mõjutanud. R-varfariini taseme vähenemine võib viia antikoaguleeriva toime nõrgenemiseni ja seetõttu on soovitatav jälgida hüübimisnäitajaid, kui ritonaviiri manustatakse koos varfariiniga kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.</p>			

Antikonvulsandid

Karbamasepiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon. Karbamasepiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Ritonaviir indutseerib CYP2C9 kaudu toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemine. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju jälgimist. Fenütoiin võib ritonaviiri plasmataset vähendada.

Antidepressandid

Amitriptüliin, fluoksetiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad imipramiini, amitriptüliini, nortriptüliini, fluoksetiini, paroksetiini või sertraliini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (vt lõik 4.4).
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena 500 mg iga 12 tunni järel ↑ 145% ↑ 22% 2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C _{max} vähenevad vastavalt 15% ja 67%. Desipramiini annuseid on soovitatav vähendada, kui ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina.
Trasodoon	50 mg ühekordse annusena 200 mg iga 12 tunni järel ↑ 2,4 korda ↑ 34% Trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurenes sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustati samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Trasodooni ja ritonaviiri tuleb samaaegselt kasutada ettevaatusega, alustades trasodooni manustamist madalaimast annusest ja pöörates erilist tähelepanu kliinilisele vastusele ja ravimtaluvusele.

Podagravastased ravimid

Kolhitsiin	Kolhitsiini manustamisel koos ritonaviiriga on oodata kolhitsiini sisalduse suurenemist. Kolhitsiini ja ritonaviiriga ravitud (CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine) maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppevatest ravimite koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Vt kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõte.
------------	--

Antihistamiinikumid

Astemisool, terfenidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt astemisooli ja terfenidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Feksofenadiin	Ritonaviir võib modifitseerida P-glükoproteiini poolt vahendatud feksofenadiini väljavoolu ja viimase plasmakontsentratsioon võib suurened. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Suurenenud feksofenadiini kontsentratsioon võib aja jooksul induktsiooni käigus väheneda.

Loratadiin Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoen süüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb loratadiini plasmakontsentratsioon. Loratadiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.

Infektsioonivastased ained

Fusidiinhape	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt nii fusidiinhappe kui ritonaviiri plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Rifabutiin ¹	150 mg ööpäevas 12 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 4 korda	↑ 2,5 korda
25-O-desatsetüül-rifabutiin (metaboliit)			↑ 38 korda	↑ 16 korda
	Ritonaviiri (kui retroviirusvastase ravimi) ja rifabutiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt viimase AUC-d ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Mõnede proteaasi inhibiitorite puhul ja juhul, kui ritonaviiri manustatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, on näidustatud rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-le 3 korda nädalas. Täpsemate annustamisjuhiste saamiseks tutvuge samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega. Tutvuda tuleb ka ametlike juhistega, mis käsitlevad sobivat tuberkuloosi ravi HIV-nakkusega patsientidele.			
Rifampitsiin	Kuigi rifampitsiin võib indutseerida ritonaviiri metabolismi, viitab piiratud hulk andmeid, et rifampitsiini täiendav toimet tugevdav efekt (lisaks ritonaviiri enda toimele) ritonaviiri suurte annuste manustamisel (600 mg kaks korda ööpäevas) koos rifampitsiiniga on väike ja ei pruugi omada kliiniliselt olulist mõju ritonaviiri plasmatasemele ritonaviiri kõrgete annustega ravis. Ritonaviiri mõju rifampitsiinile ei ole teada.			
Vorikonasool	200 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↓ 39%	↓ 24%
	Ritonaviiri (kui retroviirusvastase ravimi) ja vorikonasooli samaaegne manustamine vähendab viimase plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ritonaviiri (kui farmakokineetilise toime tugevdaja) ja vorikonasooli samaaegset manustamist tuleb vältida v.a juhul, kui see on konkreetse patsiendi puhul õigustatud pärast kasu/riski suhte hindamist.			
Atovakuoon	Ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline atovakuooni plasmakontsentratsiooni vähenemine. Atovakuooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsiooni või ravi mõju jälgimist.			
Bedakviliin	Koostoimeuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuringus ühekordse bedakviliini annuse ja korduvate lopinaviiri/ritonaviiri annustega suurenes bedakviliini AUC 22% võrra. Suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist ning pikaajalisel koos manustamisel võib täheldada tugevamini väljendunud toimet. Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb samaaegselt manustamisest hoiduda. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõtte).			

Klaritromütsiin	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 8 tunni järel	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-klaritromütsiin (metaboliit)			↓ 100%	↓ 99%

Kuna klaritromütsiini terapeutiline vahemik on lai, ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vaja annust muuta. Klaritromütsiini ei tohi koos ritonaviiriga manustada suuremas annuses kui 1 g ööpäevas, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peab annust vähendama 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peab annust vähendama 75% võrra.

Delamaniid

Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringut läbi viidud. Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus, kus delamaniidi 100 mg kaks korda ööpäevas manustati koos lopinaviiri/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, suurenes delamaniidi metaboliidi DM-6705 ekspositsioon 30% võrra. Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Erütromütsiin, itrakonasool

Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsioonid. Erütromütsiini või itrakonasooli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.

Ketokonasool	200 mg ööpäevas 12 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 3,4 korda	↑ 55%
---------------------	-----------------------------------	------------------------------	-------------	-------

Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüümi ja seega ka ketokonasooli metabolismi. Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise tõttu tuleb kaaluda ketokonasooli annuste vähendamist, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.

Sulfametoksasool/trimetoprim²	800/160 mg ühikordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 20% / ↑ 20%	↔
---	-------------------------------------	------------------------------	---------------	---

Samaaegse ritonaviirravi ajal ei ole sulfametoksasooli/trimetoprimi annuste kohandamine vajalik.

Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid

Klosapiin, pimosiid

Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioone ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

Haloperidool, risperidoon, tioridasiin

Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad haloperidooli, risperidooni ja tioridasiini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri, kui retroviirusvastase ravimi, kooskasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.

Lurasidoon

CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kvetiapiin Ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist. Norvir'i ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet (vt lõik 4.3).

beeta₂-agonist (pika toimega)

Salmeterool Ritonaviir inhibeerib CYP3A4, ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.

Kaltsiumikanali antagonistid

Amlodipiin, diltiaseem, nifedipiin Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad kaltsiumikanali antagonistide plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.

Endoteliini antagonistid

Bosentaan Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis (C_{max}) ja kõveraalust pindala (AUC).

Riotsiguaat CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis. Riotsiguaadi ja Norvir'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).

Tungaltera alkaloidid

Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

Seedetrakti motoorikat mõjutavad ained

Tsisapriid Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

HCV otsese toimega viirusvastased ained

Glekapreviir/pibrentasviir Seerumi kontsentratsioon võib suurenda P-glükoproteiini, BCRP ja OATPIB inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt.

Norvir'i ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.

HCV proteaasi inhibiitor

Simepreviir	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg iga 12 tunni järel	↑ 7,2 korda	↑ 4,7 korda
-------------	-----------------------------	------------------------------	-------------	-------------

Ritonaviir suurendab simepreviiri plasmakontsentratsioone CYP3A4 inhibeerimise tulemusena. Ritonaviiri manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.

HMG CoA reduktaasi inhibiitorid

Atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin	HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nagu simvastatiini ja lovastatiini) ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümidest ja nende plasmakontsentratsioon suureneb tõenäoliselt märkimisväärselt sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Kuna simvastatiini ja lovastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine võib soodustada müopaatiate (sh rabdomüolüüsi) teket on nende kasutamine koos ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A isoensüümidest väiksemal määral. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümidest, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini või rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini ainevahetus ei sõltu CYP3A isoensüümidest ja koostoimeid ritonaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.
---	--

Hormonaalsed kontratseptiivid

Etüüülöstradiool	50 µg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 40%	↓ 32%
------------------	-----------------------------	------------------------------	-------	-------

Kui ritonaviiri manustatakse kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüüülöstradioli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir nende plasmakontsentratsiooni. Ritonaviir muudab tõenäoliselt emakaveritsuste iseloomu ja nõrgendab etüüülöstradioli sisaldavate kontratseptiivide toimet (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid

Tsüklosporiin, takrolimus, everolimus	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad tsüklosporiini, takrolimuse ja everoliimuse plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.
---------------------------------------	---

Lipiidisaldust muutvad ained

Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A4-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. Norvir'i samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).
------------	--

Fosfodiesteri PDE5 inhibiitorid

Avanafiil	50 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 13 korda	↑ 2,4 korda
Avanafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).				
Sildenafil	100 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 11 korda	↑ 4 korda
Erektsioonihäirete raviks tuleb sildenafili koos ritonaviiriga kasutada ettevaatusega (sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja ühelgi juhul ei tohi sildenafili annus ületada 25 mg 48 tunni jooksul (vt ka lõik 4.4). Sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).				
Tadalafiil	20 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 124%	↔
Tadalafiili tuleb koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) kasutada erektsioonihäirete raviks ainult ettevaatusega ja vähendatud annustel (mitte rohkem kui 10 mg tadalafiili iga 72 tunni järel) ning samas tuleb hoolikamalt jälgida ka kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).				
Kui tadalafiili kasutatakse samaaegselt ritonaviiriga kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel, vaadake palun tadalafiili ravimi omaduste kokkuvõtet.				
Vardenafiil	5 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 49 korda	↑ 13 korda
Vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).				

Rahustid/uinutid

Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne ja parenteraalne midasolaam	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaami plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos Norvir'iga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Ravimite koostoimeuuringuid Norvir'i kasutamise kohta koos bensodiasepiinidega ei ole läbi viidud. Teistel CYP3A4 inhibiitoritel põhinevate andmete alusel võib eeldada, et midasolaami plasmakontsentratsioonid on märkimisväärselt suuremad, kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Seetõttu ei tohi Norvir'i manustada koos suu kaudu manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui koos parenteraalse midasolaamiga tuleb Norvir'i manustada ettevaatusega. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmataseme tõusule. Kui Norvir'i manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab seda tegema intensiivraviüksuses või sarnases kohas, mis kindlustab põhjaliku kliinilise jälgimise ja sobiva meditsiinilise abi respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks annus midasolaami.
--	--

Triasolaam	0,125 mg ühekordse annusena	200 mg nelja annusena	↑ > 20 korda	↑ 87%
	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt triasolaami plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Petidiin	50 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidiin (metaboliit)			↑ 47%	↑ 87%
	Petidiini ja ritonaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud , kuna suureneb metaboliidi norpetidiini plasmakontsentratsioon, millel on omakorda nii analgeetiline kui ka KNS-i stimuleeriv toime. Norpetidiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib suurendada KNS-i kõrvaltoimete (nt krampide) tekkeohtu – vt lõik 4.3.			
Alprasolaam	1 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 2 päeva	↑ 2,5 korda	↔
		500 mg iga 12 tunni järel, 10 päeva	↓ 12%	↓ 16%
	Alprasolaami metabolism pidurdus pärast ritonaviirravi alustamist. Pärast 10-päevast ritonaviiri kasutamist ei täheldatud ritonaviiril mingeid inhibeerivaid toimeid. Ettevaatus on vajalik esimestel päevadel, kui alprasolaami manustatakse koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas viimast kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja kui alprasolaami metabolismi induktsioon ei ole veel alanud.			
Buspiroon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb buspirooni plasmakontsentratsioon. Buspirooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.			

Uinutid

Zolpideem	5 mg	200 mg, nelja annusena	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpideemi võib manustada koos ritonaviiriga, kui samaaegselt jälgitakse patsienti hoolikalt ülemääraste sedatiivsete toimete ilmnemise suhtes.			

Suitsetamisvastased ravimid

Bupropioon	150 mg	100 mg iga 12 tunni järel	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg iga 12 tunni järel	↓ 66%	↓ 62%
	Bupropioon metaboliseeritakse peamiselt CYP2B6 kaudu. Bupropiooni kasutamisega kaasnev pidev ritonaviiri manustamine võib põhjustada bupropiooni plasmataseme langust. See võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest. Siiski, võttes arvesse, et ritonaviir on näidanud uuringutes CYP2B6 inhibeerivat toimet <i>in vitro</i> , ei tohi bupropiooni soovitatavat annust ületada. Erinevalt pikka aega kestnud ritonaviiri manustamisest, ei tuvastatud bupropiooni madalate annuste lühiajalise manustamise korral (200 mg kaks korda päevas kahe päeva jooksul) märgatavaid koostoimeid bupropiooniga. Sellest võib järeldada, et bupropiooni plasmataseme langus tekib mõne päeva jooksul pärast koosmanustamise algust ritonaviiriga.			

Steroidid

Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon

Patsientidel, kes said samaaegselt ritonaviiri ja inhaleeritavaid või nina kaudu manustatavaid kortikosteroide, on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushing'i sündroomi ja neerupealiste supressiooni (kortisooli plasmakontsentratsioon langes mainitud uuringus 86% võrra). Samasugused toimed võivad avalduda ka teiste CYP3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide (nt budesoniidi ja triamtsinooloni) samaaegsel manustamisel. Ritonaviiri (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja nimetatud glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendada.

Deksametason

Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb tõenäoliselt deksametasooni plasmakontsentratsioon. Deksametasooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.

Prednisoloon

20 mg 200 mg iga 12 tunni järel ↑ 28% ↑ 9%

Prednisooloni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist. Metaboliit prednisooloni AUC suurenes 37 ja 28%, vastavalt 4 ja 14 päeva pärast ritonaviiri manustamist.

Kilpnäärme hormoonasendusravi

Levotüroksiin

Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga. Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.
 2. Sulfametoksasooli manustati koos trimetoprimiga.
-

Ritonaviiri võtmisel koos disopüramiidi, meksiletiini või nefasodooniga on teatatud kardiaalsetest ja neuroloogilistest sündmustest. Ravimkoostoimeid ei saa välistada.

Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, tuleb lisaks ülaltoodud koostoimetele arvestada terapeutiliste ja toksiliste toimete suurenemisega samaaegselt manustatud ravimi seondumiskohtadelt väljatõrjumise tõttu.

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb olulise koostoimeid puudutava informatsiooni saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid (sh omeprasool ja ranitidiin) võivad põhjustada koosmanustatavate proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni vähenemist. Täpse informatsiooni saamiseks happelisust vähendavate ravimite koosmanustamise kohta tutvuge proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega. Lähtudes andmetest, mis on saadud ritonaviiri poolt

potentseeritud toimega proteaasi inhibiitorite manustamisel (lopinaviir/ritonaviir, atasanaviir), ei mõjuta omeprasooli või ranitidiini samaaegne manustamine märkimisväärselt ritonaviiri toimet farmakokineetilise potenseerijana, hoolimata mõningasest biosaadavuse muutumisest (ligikaudu 6...18%).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal oli ritonaviirile eksponeeritud suur hulk (6100 elussündi) rasedaid; neist 2800 elussündi oli eksponeeritud raseduse esimesel trimestril. Need andmed viitavad suurel määral juhtudele, kus ritonaviiri kasutati kombinatsioonravis ja mitte ritonaviiri raviannustes, vaid madalamates annustes teiste PI-de farmakokineetilise toime tugevdajana. Need andmed ei viita sünnidefektide taseme suurenemisele, võrreldes tasemetega, mida täheldati populatsioonipõhistes sünnidefektide seiresüsteemides. Andmed loomkatsetest on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Norvir'i võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Ritonaviir omab ebasoodsat toimet suukaudsetele kontratseptiividele. Seetõttu tuleb ravi ajal kasutada alternatiivset efektiivset ja ohutut kontratseptioonimeetodit.

Imetamine

Väheste avaldatud andmete alusel on ritonaviiri leitud inimese rinnapiimas.

Puudub teave ritonaviiri mõjude kohta rinnaga toidetud lapsele või ravimi toime kohta piimatootmisele. Kuna esineb võimalus (1) HIV ülekandumiseks (HIV-negatiivsele lapsele), (2) viiruse suhtes resistentsuse kujunemiseks (HIV-positiivsetel lastel) ja (3) tõsiste kõrvaltoimete tekkeks rinnaga toidetaval lapsel, ei tohi HIV-iga nakatunud naised oma lapsi rinnaga toita sel ajal, kui nad saavad ravi Norvir'iga.

Fertiilsus

Ritonaviiri mõju kohta fertiilsusele inimestel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita ritonaviiri kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Teadaolev kõrvaltoime on peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, sõltuvad kõrvaltoimed konkreetsest samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Kõrvaltoimeid puudutava informatsiooni saamiseks tuleb lugeda ka vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet .

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ritonaviiri monoterapiiana või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel olid seedetrakti kõrvaltoimed (sh kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, (üla- ja ala)kõhuvalu), neuroloogilised kõrvalekalded (sh paresteesia ja oraalne paresteesia) ja väsimus/asteenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt mõõdukad kuni rasked ja nende seos ritonaviiri manustamisega oli võimalik või tõenäoline. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetest, mille esinemissageduseks on märgitud „teadmata“, on teatatud turuletulekujärgse järelevalve kaudu.

Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Vere valgeliblede, hemoglobiini ja neutrofiilide taseme langus ja eosinofiilide taseme tõus, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide taseme tõus
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja näo turse
	Harv	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, podagra, turse ja perifeerne turse, dehüdratsioon (mis tavaliselt on seotud seedetrakti sümptomitega)
	Aeg-ajalt	Suhkurtõbi
	Harv	Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia, oraalne ja perifeerne paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia
	Sage	Unetus, ärevus, segasus, tähelepanuhäired, minestus, krambid
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamelihase infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon sh ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne jahtumine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Farüngiit, orofarüngeaalne valu, köha

Seedetrakti häired	Väga sage	Üla- ja alakõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus (sh elektrolüütide tasakaalu häirega raske kõhulahtisus), oksendamine, düspepsia
	Sage	Isutus, meteorism, haavand suus, seedetrakti veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh ASAT, ALAT, GGT taseme tõus), bilirubiini taseme tõus veres (sh ikterus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Kihelus, nahalööve (sh erütematoosne ja makulopapulaarne)
	Sage	Akne
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia ja seljavalu
	Sage	Müosiit, rabdomüolüüs, müalgia, müopaatia, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriinikoguse suurenemine, neerukahjustus (nt oliguuria, kreatiniini taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus
	Teadmata	Nefrolitiaas
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, sh asteenia, nahaõhetus, kuumatunne
	Sage	Palavik, kaalukaotus
Uuringud	Sage	Amülaasi taseme tõus, vaba ning üldise türoksiini taseme langus
	Aeg-ajalt	Glükoosi, magneesiumi ja alkaalse fosfataasi taseme tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ainult ritonaviiri või ritonaviiri koos teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel on täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu viis korda üle normi või normi ülemise piiri, kliinilist hepatiiti ja ikterust.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuune hepatiiti). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Ritonaviirravi saavatel patsientidel, sh hüpertriglütserideemiaga patsientidel, on täheldatud pankreatiiti, mis on osadel juhtudel lõppenud surmaga. Kaugelearenenud HIV haigusega patsientidel võib olla suurem risk triglütseriidide tõusu ja pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Norviri ohutusprofiil 2-aastastel ja vanematel lastel kasutamisel on sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Andmed ägeda üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Üks patsient võttis kliinilise uuringu ajal 1500 mg ritonaviiri päevas kaks päeva ja teatas paresteesia tekkest, mis möödus pärast annuse langetamist. Teatatud on ühest neerupuudulikkuse juhust, millega kaasnes eosinofiilia.

Loomadel täheldatud toksilisuse nähtudena (hiired ja rotid) on kirjeldatud aktiivsuse vähenemist, ataksiat, düspnoed ja tremoreid.

Ravi

Spetsiifiline antidoot ritonaviiri üleannustamise vastu puudub. Ritonaviiri üleannustamise puhul kasutatakse üldist toetavat ravi, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Seoses lahustuvuse ja võimaliku transintestinaalse eliminatsiooniga on soovitatav üleannustamise raviks kasutada ka maoloputust ja aktiivsööe manustamist. Kuna ritonaviir metaboliseeritakse ulatuslikult maksas ja ta on suures osas valkudele seondunud, ei aita dialüüs tõenäoliselt ravimit olulisel määral organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AE03

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaviir inhibeerib tugevalt CYP3A isoensüümide poolt vahendatud metabolismi ning tugevdab seega farmakokineetilist toimet. Farmakokineetilise toime tugevnemine sõltub samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismirajast ja samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori mõjust ritonaviiri metabolismile. Maksimaalne samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismi pärssimine saavutatakse ritonaviiriga annustes 100 mg ööpäevas kuni 200 mg kaks korda ööpäevas – see sõltub ka konkreetsest proteaasi inhibiitorist endast. Täiendava info saamiseks

ritonaviiri toime kohta samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismile, vt lõik 4.5 ja lugege vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Ritonaviir on suukaudselt toimiv peptidomimeetiline HIV-1 ja HIV-2-aspartüülproteasid inhibiitor. HIV proteaasi inhibeerimise tulemusena tekib ensüüm, mis ei ole võimeline töötleva *gag-pol* polüproteiini eellast. Selle tulemusena toodetakse HIV osakesi, mille morfoloogia on ebaküps ja mis ei suuda nakatada uusi rakke. Ritonaviiril on selektiivne afiinsus HIV-proteaasi suhtes ja vähene pärssiv toime inimese aspartüülproteasidesse.

Ritonaviir oli esimene proteaasi inhibiitor (heakskiidetud 1996), mille efektiivsust tõestati ka kliinilistes uuringutes. Ritonaviiri metabolismi pärssivate omaduste tõttu kasutatakse teda kliinilises praktikas siiski peamiselt teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana (vt lõik 4.2).

Toimed elektrokardiogrammidele

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrollitud ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) *crossover*-uuringus 45-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalne keskmine (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevus platseebogrupi ja ritonaviirigrupi (400 mg kaks korda ööpäevas) vahel oli 5,5 (7,6). Kolmandal päeval oli ritonaviiri ekspositsioon ligikaudu 1,5 korda kõrgem, võrreldes 600 mg kaks korda ööpäevas manustatud annuse puhul esineva ekspositsiooniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli ≥ 60 ms pikenedust, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus ritonaviiri saanud patsientidel ilmnis kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenedust. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,0...24,0 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 252 ms ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Resistentsus

In vitro on selekteeritud ritonaviir-resistentseid HIV-1 isolaate ja neid on isoleeritud ka patsientidelt, kes said ravi ritonaviiri terapeutiliste annustega.

Ritonaviiri retroviirusvastase toime langus on eeskätt seotud proteaasi mutatsioonidega V82A/F/T/S ja I84V. Ritonaviirresistentsuse kujunemises võib rolli mängida ka teiste proteaasi geeni mutatsioonide (sh mutatsioonid positsioonidel 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) akumulatsioon. Ristuva resistentsuse tõttu võib ritonaviirresistentsuse kujunemises olulist rolli mängivate mutatsioonide akumulatsiooniga üldiselt kaasneda ka viiruse tundlikkuse vähenemine teiste proteaasi inhibiitorite suhtes. Spetsiifilise informatsiooni saamiseks proteaasi mutatsioonide kohta, mida seostatakse viiruse vähenenud tundlikkusega nimetatud ainete suhtes, tuleb tutvuda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte või ametlike pidevalt uuendatavate juhistega.

Kliinilise farmakodünaamika andmed

Ritonaviiri toimet (üks või koos teiste retroviirusvastaste ainetega) haiguse aktiivsuse bioloogilistesse markeritesse, nagu CD4 rakkude arv ja viiruse RNA, on hinnatud mitmetes HIV-1 nakkusega patsientidel läbiviidud uuringutes. Kõige olulisemad uuringud on äratoodud järgnevalt.

Kasutamine täiskasvanutel

Kontrollitud uuringus (lõppes 1996) raviti ritonaviiriga (annuste tõstmisel) HIV-1 nakkusega patsiente, kes olid eelnevalt saanud ulatuslikku ravi nukleosiidi analoogidega ja kelle CD4 rakkude

algväärtus oli ≤ 100 raku/ μ l. Uuring näitas suremuse ja AIDSist tingitud tüsistuste vähenemist. 16 nädala möödudes oli ritonaviiri grupis keskmine HIV RNA taseme muutus algväärtusest $-0,79 \log_{10}$ (maksimaalne langus keskmiselt: $1,29 \log_{10}$) võrreldes kontrollgrupis saadud muutusega $-0,01 \log_{10}$. Selles uuringus olid kõige sagedamini kasutatud nukleosiidideks zidovudiin, stavudiin, didanosiin ja zaltsitabiin.

Uuringus (lõppes 1996) kergema staadiumi HIV-1 nakkusega patsientidel (CD4 200–500 raku/ μ l), kes ei olnud eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi, vähendas ritonaviir kombinatsioonid zidovudiiniga või ilma viiruse hulka plasmas ja suurendas CD4 arvu. Keskmine muutus algväärtusega võrreldes rohkem kui 48 nädala möödudes oli HIV RNA tasemete osas järgmine: $-0,88 \log_{10}$ ritonaviiri grupis versus $-0,66 \log_{10}$ ritonaviiri + zidovudiini grupis versus $-0,42 \log_{10}$ zidovudiini grupis.

Suure viiruse hulga puhul tuleb kaaluda ritonaviirravi jätkamist võimaliku resistentsuse tekke tõttu, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Kasutamine lastel

Avatud uuringus (lõppes 1998) HIV nakkusega kliiniliselt stabiilsetel lastel esines pärast 48-nädalast ravi statistiliselt oluline erinevus ($p = 0,03$) RNA määratavate tasemete osas, mis rääkis kolmikravi kasuks (ritonaviir, zidovudiin ja lamivudiin).

2003. aastal lõppes uuring, kus 50-le HIV-1 infektsiooniga lapsele (vanuses 4 nädalat kuni 2 aastat), kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitorit ega lamivudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m^2 iga 12 tunni järel koos zidovudiiniga annuses 160 mg/m^2 iga 8 tunni järel ning lamivudiini annuses 4 mg/kg iga 12 tunni järel. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 72% ja 36% patsientidest vähenes vastavalt 16. ja 104. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml. Mõlema annustamisrežiimi puhul oli reaktsioon ravile ühesugune igas vanuses patsientide hulgas.

2000. aastal lõppes uuring, kus 76-le HIV-1 infektsiooniga lapsele vanuses 6 kuud kuni 12 aastat, kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitorit ega lamivudiini ja/või stavudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m^2 iga 12 tunni järel koos lamivudiini ja stavudiiniga. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 50% ja 57% patsientidest, kes olid vastavalt annuse 350 ja 450 mg/m^2 rühmas, vähenes 48. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ritonaviiril parenteraalne ravimvorm puudub ja seetõttu ei ole imendumise ulatust ja absoluutset biosaadavust kindlaks tehtud. Ritonaviiri farmakokineetikat korduvannuste manustamisel uuriti täiskõhuga täiskasvanud HIV-positiivsetel vabatahtlikel. Korduvannuste puhul on ritonaviiri kuhjumine pisut väiksem kui üksikannuse puhul oodatud. Seda seoses nähtava kliirensi (Cl/F) ajast ja annusest sõltuva suurenemisega. Ritonaviiri minimaalsed kontsentratsioonid vähenesid aja jooksul (tõenäoliselt ensüümide aktivatsiooni tulemusena), kuid see langus stabiliseerus teise nädala lõpuks. Aeg maksimaalse kontsentratsiooni (T_{\max}) saavutamiseks jäi annuste tõstmisel ligikaudu 4 tunniks muutumatuks. Renaalne kliirens oli keskmiselt alla $0,1 \text{ l/h}$ ja suhteliselt muutumatu kogu annusevahemikus.

Alltoodud tabelis on esitatud farmakokineetilised parameetrid, mida jälgiti ainult ritonaviiri manustamisel erinevates annustamisskeemides.

Ritonaviiri annustamisrežiim					
	100 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas ¹	200 mg üks kord ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 või 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 kuni 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Väärtused on esitatud geomeetriliste keskmistena. Märkus: kõigi annustamisrežiimide korral manustati ritonaviiri pärast sööki.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Ritonaviiri suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 100 mg annuse manustamisel koos mõõduka rasvasisaldusega einega (617 kcal, 29% kaloreid rasvast) seostus ritonaviiri AUC_{inf} ja C_{max} keskmiselt 23% ja 39% vähenemisega võrreldes tühja kõhu tingimustega. Ravimi manustamine koos kõrge rasvasisaldusega einega (917 kcal, 60% kaloreid rasvast) seostus ritonaviiri AUC_{inf} ja C_{max} keskmiselt 32% ja 49% vähenemisega võrreldes tühja kõhu tingimustega.

Jaotumine

Ritonaviiri näiv jaotusruumala (V_B/F) oli ligikaudu 20...40 l pärast ühekordset 600 mg annust. Ritonaviiri seonduvus plasmavalkudega oli inimesel ligikaudu 98...99% ja see on konstantne kontsentratsioonide vahemikus 1,0...100 µg/ml. Ritonaviir seondub sarnase afiinsusega nii inimese alfa 1-happe glükoproteiini (AAG) kui ka inimeses seerumi albumiiniga (HSA).

Kudedesse jaotumise uuringud ¹⁴C-märgistatud ritonaviiriga näitasid, et rottidel saavutati suurimad kontsentratsioonid maksas, neerupealistes, pankreas, neerudes ja kilpnäärmes. Rottide lümfisõlmedes mõõdetud koe ja plasma vaheline suhe oli ligikaudu 1, mis viitab ritonaviiri jaotumisele lümfaatilisse koosse. Ritonaviir jõuab ajju minimaalselt.

Biotransformatsioon

Ritonaviiri puhul on täheldatud ulatuslikku metaboliseerumist maksa tsütokroom P450 süsteemi poolt, seda peamiselt CYP3A isoensüümi perekonna ja vähesemal määral CYP2D6 isovormi poolt. Loomkatsed ja samuti *in vitro* eksperimendid inimese maksa mikroosomidega näitasid, et ritonaviir läbis peamiselt oksüdatiivse metabolismi. Inimestel on kindlaks tehtud neli ritonaviiri metaboliiti. Peamiseks metaboliidiks on isopropüülitasooli oksüdeerimisel saadud metaboliit (M-2), mille viirusevastane aktiivsus on sarnane lähteühendile. M-2 metaboliidi AUC oli aga ligikaudu 3% lähteühendi AUC-st.

On näidatud, et ritonaviir mõjutab ka madalates annustes oluliselt teiste proteaasi inhibiitorite (ja ka teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite) farmakokineetikat ja teised proteaasi inhibiitorid võivad mõjutada ka ritonaviiri farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

Eritumine

Inimestel läbiviidud uuringud radioaktiivselt märgistatud ritonaviiriga näitasid, et ritonaviiri eliminatsioon toimus peamiselt üle hepatobiliaarsüsteemi – ligikaudu 86% radioaktiivselt märgistatud toimeainest sedastati väljaheitest, millest osa on tõenäoliselt imendumata ritonaviir. Nendes uuringutes ei leitud, et renaalne eliminatsioon oleks ritonaviiri peamiseks eritumisteks. Need andmed on kooskõlas loomkatsetuste tulemustega.

Patsientide erirühmad

Naiste ja meeste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi AUC ja C_{max} väärtuste osas. Ritonaviiri farmakokineetilised näitajad ei olnud statistiliselt oluliselt seotud kehakaalu või keha lihmassiga. Ritonaviiri ekspositsioon plasmas 50...70 aasta vanustel patsientidel annuse juures

100 mg kombinatsioonis lopinaviiriga või suuremate annuste juures ilma teiste proteaasi inhibiitoriteta on sarnane noortel täiskasvanutel täheldatuga.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ritonaviiri korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele (500 mg kaks korda päevas) ja kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega isikutele (Child Pugh' klassid A ja B) 400 mg kaks korda päevas) ei erinenud ritonaviiri saadavus pärast annuse normaliseerumist gruppide vahel oluliselt.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ritonaviiri farmakokineetikat hinnatud. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on aga ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens.

Lapsed

Ritonaviiri püsiseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega üle kahe aasta vanustel lastel, kes said 250 mg/m²...400 mg/m² ritonaviiri kaks korda päevas. Lastele 350...400 mg/m² ritonaviiri manustamisel kaks korda päevas saadud ritonaviiri kontsentratsioonid olid võrreldavad täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud näitajatega. Kõigis annusegruppides oli üle kahe aasta vanustel lastel ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) läbivalt ligikaudu 1,5 kuni 1,7 korda kiirem kui täiskasvanutel.

Ritonaviiri püsiseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega alla kahe aasta vanustel lastel, kes said ritonaviiri annuses 350 kuni 450 mg/m² kaks kord ööpäevas. Selles uuringus olid ritonaviiri kontsentratsioonid väga varieeruvad ja pisut madalamad võrreldes täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud kontsentratsioonidega. Kõigis annusegruppides vähenes ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) vanuse kasvades ja keskmised väärtused olid 9,0 l/h/m² alla 3-kuustel lastel, 7,8 l/h/m² 3- kuni 6-kuustel lastel ja 4,4 l/h/m² lastel vanuses 6 kuni 24 kuud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes loomadega olid peamisteks sihtorganiteks maks, silma võrkkest, kilpnääre ja neerud. Maksamuutused hõlmasid maksarakke, sapiteid ning fagotsüüte ja sellega kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Võrkkesta pigmentepiteeli hüperplaasiat ja võrkkesta degeneratsiooni on täheldatud kõikides närilistega läbiviidud uuringutes, kuid mitte koerte puhul. Ultrastruktuuriliste uuringute põhjal võivad need võrkkesta muutused olla tekkinud sekundaarsena fosfolipidoosile. Kliinilistes uuringutes ei ole aga inimestel ilmnenud ravimist tingitud muutusi silmades. Kõik kilpnäärme muutused taandusid pärast ritonaviiri võtmise lõpetamist. Kliinilised uuringud inimestel pole näidanud kliiniliselt olulisi muutusi kilpnäärme talitluse testides. Neerumuutuste alla kuulusid neerutorukeste degeneratsioon, krooniline põletik ja proteiinuuria rottidel. Need arvatakse olevat seotud liigispetsiifilise spontaanse haigusega. Kliinilistes uuringutes ei ole samuti täheldatud kliiniliselt olulisi neeruhäireid.

Arengutoksilisus, mida täheldati rottidel (embrüoletaalsus, vähenenud loote kehakaal ja hilinenud luustumine ning vistseraalsed muutused, sh hilinenud munandite laskumine), esines peamiselt emasloomale toksiliste annuste juures. Arengutoksilisus, mida täheldati küülikutel (embrüoletaalsus, vähenenud pesakonna suurus ja vähenenud loote kaal), esines emasloomale toksiliste annuste juures.

Ritonaviiri ei peetud mutageenseks ega klastogeenseks *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, sh Ames'i bakteriaalne pöördmutatsiooni uuring *S. typhimurium* ja *E. coli* mikroobidel, hiire lümfoomi uuring, hiire mikronukleuse test ja kromosomaalse aberratsiooni test inimese lümfootsüütidel.

Pikaajalised kartsinogeensuse uuringud ritonaviiriga hiirtel ja rottidel näitasid tumorogeenset toimet, mis on spetsiifiline nendele liikidel ja mida ei peeta inimeste puhul oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kopovidoon
Sorbitaanlauraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

Pärast segamist toidu või vedelikuga nagu kirjeldatud lõigus 4.2: manustada 2 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleen/alumiinium/polüetüleentereftalaat-fooliumist kotike. 30 kotikest karbis. Pakendis on ka segamistass ja kaks 10 ml kalibreeritud suukaudset annustamissüstalt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Norvir suukaudse suspensiooni pulbri ettevalmistamise ja manustamise kohta saab patsient või hooldaja vaadata täpsemalt Pakendi infolehest, lõik 3.

Manustamine koos toiduga

- Kogu kotikese sisu tuleb valada vähesele kogusele pehmele toidule (nt õunakaste või vanillipuding). Kogu segatud pehme toit tuleb manustada 2 tunni jooksul.

Manustamine koos vedelikuga

Kogu kotikese sisu tuleb suspendeerida 9,4 ml vedelikus (vesi, piimakakao või laste piimasegu), nii et lõplik kontsentratsioon on 10 mg igas milliliitris. Patsient või hooldaja peab järgima alltoodud juhiseid:

- Enne esmakordset kasutamist tuleb suukaudne annustamissüstal ja segamistass sooja vee ja nõudepesuvahendiga puhtaks pesta, seejärel loputada ja lasta õhu käes kuivada.
- Tõmmake kaasasolevasse suukaudsesse annustamissüstlasse 9,4 ml vedelikku, eemaldage mullid ning väljutage vedelik süstlast segamistassi. Kõik mõõtmised peavad toimuma milliliitrites ja selle süstla abil.
- Valage segamistassi kogu ühe kotikese sisu (100 mg).
- Sulgege kaas ja loksutage tassi tugevalt vähemalt 90 sekundit, kuni kõik tükid on segunenud.
- Jätke vedelik 10 minutiks seisma, nii et enamus mulle kaovad.
- Kasutades kaasasolevat suukaudset annustamissüstalt, mõõtke välja ja manustage arsti poolt määratud ravimi kogus milliliitrites (vt lõik 4.2). Enne annuse manustamist peab kindlasti väljutama õhumullid.
- Kui pulber on segatud, tuleb ettevalmistatud suspensioon ära kasutada 2 tunni jooksul.
- Kogu segamistassi alles jäänud segu tuleb ära visata.
- Suukaudne annustamissüstal ja segamistass tuleb kohe pärast kasutamist sooja vee ja nõudepesuvahendiga puhtaks pesta.
- Kui süstal puruneb või selle kasutamine muutub raskeks, tuleb see ära visata ja hakata kasutama uut süstalt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/016/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. august 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ovaalne, mille ühele küljele on pressitud "NK".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ritonaviir on näidustatud HIV-1-nakkusega patsientide (täiskasvanud ning 2-aastased ja vanemad lapsed) raviks kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ritonaviiri tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Ritonaviir õhukese polümeerikattega tablette manustatakse suukaudselt ja koos toiduga (vt lõik 5.2).

Norvir õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

Annustamine

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana koos teiste proteaasi inhibiitoritega, peab tutvuma vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Järgnevalt toodud HIV-1 proteaasi inhibiitoreid soovitatakse kasutada koos ritonaviiriga (farmakokineetilise toime tugevdaja) allpool loetletud annustes.

Täiskasvanud

Amprenaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas).

Fosamprenaviir (700 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Lopinaviir koos samas ravimvormis ritonaviiriga (lopinaviir/ritonaviir) 400 mg/100 mg või 800 mg/200 mg.

Sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Ravi alguses esimese 7 päeva jooksul sakvinaaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas), seejärel sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittedaanud patsientidel.

Tipranaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (200 mg kaks korda ööpäevas) (tipranaviiri koos ritonaviiriga ei tohi kasutada varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel). Darunaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) võib kasutada mõnel varem retroviirusvastast ravi saanud patsiendil. Lisainformatsiooni varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel üks kord ööpäevas kasutamise kohta vaata darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest. Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Ritonaviiri soovitatakse manustada 2-aastastele ja vanematele lastele. Edasiste annustamisjuhiste saamiseks lugege teiste (ritonaviiriga samaaegseks kasutamiseks lubatud) proteaasi inhibiitorite tooteinformatsiooni.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kuna ritonaviir metaboliseerub peamiselt maksas, võib ritonaviir sobida neerupuudulikkusega patsientidele ettevaatlikuks kasutamiseks farmakokineetilise toime tugevdajana sõltuvalt samaaegselt manustatavast spetsiifilisest proteaasi inhibiitorist. Siiski, kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens. Täpsemate annustamisjuhiste saamiseks neerukahjustusega patsientidele tutvuge samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Maksakahjustus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidel ei tohi ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana kasutada (vt lõik 4.3). Farmakokineetiliste uuringute puudumisel stabiilse raske kompenseerimata maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh' klass C) tuleb olla ettevaatlik ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana, kuna samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori plasmakontsentratsioon võib suurened. Täpsemad soovitused ritonaviiri kasutamiseks farmakokineetilise toime tugevdajana maksapuudulikkusega patsientidel sõltuvad samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Täpsema annustamist puudutava info saamiseks maksapuudulikkusega patsientide kohta tuleb lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Täiskasvanud

Norvir õhukese polümeerikattega tablettide soovitatav annus on 600 mg (6 tabletti) kaks korda ööpäevas (kokku 1200 mg ööpäevas) suu kaudu.

Ravimi taluvust aitab parandada, kui tõsta ritonaviiri annuseid ravi alustamisel järk-järgult. Ravi alustatakse annusega 300 mg (3 tabletti) kaks korda päevas esimesel kolmel päeval. Järgneva kuni 14 päeva jooksul tõstetakse annust 100 mg (1 tablett) kaupa kaks korda päevas kuni annuseni 600 mg kaks korda päevas. Patsientidele tohib annuseid 300 mg kaks korda päevas manustada kuni 3 päeva.

Lapsed ja noorukid (kaheaastased ja vanemad)

Norvir'i soovitatud annus lastele on 350 mg/m² suu kaudu kaks korda päevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda päevas. Algannuseks on 250 mg/m², mida tõstetakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m² kaks korda päevas (palun tutvuge Norvir 100 mg suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõttega).

Vanematel lastel võib säilitusannuse manustamisel minna suukaudse suspensiooni pulbrilt üle tablettidele.

Suukaudse suspensiooni pulbrilt tablettidele üleminek lastel

Suukaudse suspensiooni pulber	Tablettide annused
176 mg (17.6 ml) kaks korda päevas	200 mg hommikul ja 200 mg õhtul
262.5 mg (26.4 ml) kaks korda päevas	300 mg hommikul ja 300 mg õhtul
350 mg (35.0 ml) kaks korda päevas	400 mg hommikul ja 300 mg õhtul
438 mg (43.8 ml) kaks korda päevas	500 mg hommikul ja 400 mg õhtul
526 mg (52.6 ml) kaks korda päevas	500 mg hommikul ja 500 mg õhtul

Norvir'i ei soovitata kasutada noorematel kui 2-aastastel lastel, tulenevalt ohutuse ja efektiivsuse puudulikest andmetest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed näitasid, et eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Hetkel puuduvad spetsiifilised andmed selle patsientide populatsiooni kohta ja seetõttu ei saa vastavaid annustamissoovitusi esitada. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens. Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, ei ole tõenäoline toimeaine märkimisväärne eemaldamine hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel.

Maksakahjustus

Ritonaviir metaboliseeritakse ja eritatakse organismist peamiselt maksa kaudu. Farmakokineetilised andmed näitavad, et kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientide ravimisel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Ritonaviiri ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Norvir'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb vastunäidustusi lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri manustada ei farmakokineetilise toime tugevdajana ega retroviirusvastase ravimina.

In vitro ja *in vivo* uuringute põhjal on ritonaviir tugev CYP3A- ja CYP2D6- vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonide pärssija. Järgnevalt toodud ravimite samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud. Kui ei ole märgitud teisiti, põhineb vastunäidustus ritonaviiri võimel pärssida samaaegselt manustatud ravimi metabolismi, mis viib viimase ekspositsiooni suurenemiseni ning tekib kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete risk.

Ritonaviiri võime mõjutada ensüüme võib olla annusest sõltuv. Mõnede ravimite puhul võivad vastunäidustused olla asjakohasemad siis, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, võrreldes sellega, kui seda kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (nt rifabutiin ja vorikonasool).

Ravimirühm	Konkreetne ravim rühmas	Põhjendus
Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine		
α_1 -adrenoretseptorite antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis võib viia raske hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5).
Analgeetikumid	Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Norpetidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb raske hingamisdepressiooni või hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Vähivastased ravimid	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus, kaasaarvatud maksatoksilisus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Arütmiavastased ravimid	Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb arütmiate tekkeoht ning samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Antibiootikumid	Fusidiinhape	Fusidiinhappe ja ritonaviiri plasmakontsentratsioonide suurenemine.
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimitest tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Podagra ravimid	Kolhitsiin	Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel võivad tekkida tõsised ja/või eluohtlikud reaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Mükobakterite vastased ained	Rifabutiin	Kui ritonaviiri (500 mg kaks korda ööpäevas) manustatakse koos rifabutiiniga kui retroviirusvastast ravimit, suureneb rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tagajärjel ka kõrvaltoimete (sh uveidi) tekkeoht (vt lõik 4.4). Soovitused ritonaviiri kui farmakokineetilise toime tugevdaja kasutamise kohta koos rifabutiiniga on toodud lõigus 4.5.
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Klosapiin, pimosiid	Klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemine plasmal, mis võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüül-ergonoviin	Tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioonide suurenemine, mis viib ägedate toksiliste toimete (sh vasospasmi ja isheemia) avaldumiseni.
Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suureneb nimetatud ravimist tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Lipiidisaldust muutvad ained		
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeoht (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmal (vt lõik 4.5).
PDE5 inhibiitor	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Vastunäidustatud, kui kasutatakse ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni tõus vereplasmal. Seetõttu suureneb sildenafili kõrvaltoimete tekkerisk (mh hüpotensioon ja minestus). Vt lõik 4.4 ja 4.5 sildenafili koosmanustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rahustid/uinutid	Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne midasolaam ja triasolaam	Klorasepaadi, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, suukaudse midasolaami ja triasolaami plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimitest tingitud ülemäärase sedatsiooni ja hingamisdepressiooni tekkeoht. (Ettevaatusabinõud parenteraalselt manustatava midasolaami kasutamisel vt lõik 4.5).
Ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemine		
Taimsed preparaadid	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamisega kaasneb ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemise ja kliiniliste toimete nõrgenemise oht (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ritonaviir ei ole HIV-1-infektsiooni ega AIDS-i ravim. Patsientidel, kes saavad ravi ritonaviiri või mõne teise retroviirusvastase ravimiga, võivad siiski tekkida oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-1 infektsioonist tingitud tüsistused.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb arvestada ka vastavat proteaasi inhibiitorit puudutavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid ja lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Kroonilise kõhulahtisuse või malabsorptsiooniga patsiendid

Kõhulahtisuse korral on soovitatav täiendav jälgimine. Kui ritonaviirravi ajal esineb kõhulahtisust suhteliselt tihti, võib see vähendada ritonaviiri või teiste samaaegselt manustatavate ravimite imendumist ja efektiivsust (vähenenud saadavuse tõttu). Raske ja püsiv oksendamine ja/või kõhulahtisus, mida seostatakse ritonaviiri kasutamisega, võib ohustada ka neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav neerude talitlust jälgida.

Hemofiilia

Kirjeldatud on verejooksude sagedasemat esinemist, sh spontaanseid nahahematoome ja hemartroose A ja B tüüpi hemofiilia patsientidel, keda raviti proteaasi inhibiitoritega. Mõnele patsiendile manustati lisaks verehüübimisfaktorit VIII. Rohkem kui pooltel neist juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Oletatakse põhjuslikku seost, kuigi toimemehhanism ei ole teada. Seetõttu peavad hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenemise võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pankreatiit

Pankreatiiti tuleb kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või pankreatiidile viitavad laborianalüüside kõrvalekalded (näiteks seerumi lipaaside või amülaaside

aktiivsuse tõus). Nende nähtude või sümptomitega patsientide seisundit tuleb hinnata ja Norvir-ravi katkestada, kui pankreatiidi diagnoos on kinnitatud (vt lõik 4.8).

Immuunsuse rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundit või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletiknähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunsuse rekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuune hepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

Maksahaigus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri anda (vt lõik 4.2). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidiviiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Maksa düsfunktsiooniga (sh äge krooniline hepatiit) patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb seetõttu jälgida vastavalt tavalisele praktikale. Kui nendel patsientidel ilmneb viiteid maksahaiguse süvenemisele, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Neeruhaigus

Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens (vt ka lõik 4.2).

Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (DF) kliinilisel kasutamisel on teatatud neerupuudulikkusest, neerukahjustusest, kreatiini taseme tõusust, hüpofosfateemiast ja proksimaalsest tubulopaatiast (sh Fanconi sündroom) (vt lõik 4.8).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

PR-intervalli pikenedamine

Ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat asümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest kaasneva struktuurse südamehaigusega või juhtehäiretega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir) koos ritonaviiriga. Norvir'i tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Koostoimed teiste ravimitega

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Järgnevalt toodud hoiatuste ja ettevaatusabinõudega tuleb arvestada juhul, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina. Ei saa eeldada, et samad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka siis, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (annustes 100 mg ja 200 mg). Kui

ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb tutvuda ka kõigi hoiatuste ja ettevaatusabinõudega, mis puudutavad samaaegselt manustatavat proteaasi inhibiitorit ja seetõttu tuleb allpool toodud informatsiooni kehtivuse kontrollimiseks lugeda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4.

PDE5 inhibiitorid

Eriline ettevaatus on vajalik sildenafili või tadalafili määramisel erektsioonihäirete raviks ritonaviirravil olevatele patsientidele. Ritonaviiri ja nende ravimite koosmanustamine eeldatavalt suurendab oluliselt nende kontsentratsioone ja põhjustab nendega seotud kõrvaltoimeid, sh hüpotensioon ja pikenenud erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Sildenafili ja ritonaviiri kooskasutamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini ja lovastatiini ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümidest. Seetõttu ei soovitata ritonaviiri samaaegset kasutamist simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suureneb risk müopaatia (sh rabdomüolüüs) tekkeks. Samuti on ettevaatus vajalik, kui ritonaviiri võetakse koos atorvastatiiniga, mille ainevahetus sõltub vähem CYP3A isoensüümidest. Sellisel juhul tuleb mõelda ka ritonaviiri annuste vähendamisele. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümidest, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini ja rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A isoensüümidest ning seega ei tohiks tekkida koostoimeid ritonaviiriga. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Kolhitsiin

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nagu ritonaviir) ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud eluohtlikke ja surmaga lõppevaid ravimite koostoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Digoksiin

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel digoksiini võtvatele patsientidele, kuna ritonaviiri koosmanustamine digoksiiniga eeldatavalt suurendab digoksiini taset. Suurenenud digoksiini tase võib aja jooksul väheneda (vt lõik 4.5).

Ritonaviiri määramisel digoksiini juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini annust vähendada poole võrra patsiendi normaalsest annusest ja patsiente peab ritonaviiri ja digoksiini koosmanustamise alustamisel mitme nädala jooksul tavapärasest hoolikamalt jälgima.

Digoksiini määramisel ritonaviiri juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini manustamist alustada järk-järgulisemalt kui tavaliselt. Sel perioodil tuleb digoksiini taset monitoorida intensiivsemalt kui tavaliselt ning tuginedes kliinilistele, elektrokardiograafilistele ja digoksiini taseme leidudele kohandada vajadusel annuseid.

Etüüülöstradiool

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir tõenäoliselt nende toimet ja muudab emakaveritsuste iseloomu.

Glükokortikoidid

Ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab

kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Trasodoon

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel trasodooni kasutavatele patsientidele. Trasodoon on CYP3A4 substraat ja ritonaviiriga koosmanustamine eeldatavalt suurendab trasodooni taset. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud ühekordse annuse koostoimeuuringutes on täheldatud kõrvaltoimetena iiveldust, pearinglust, hüpotensiooni ja sünkooopi (vt lõik 4.5).

Rivaroksabaan

Ritonaviiri ei ole soovitatav kasutada rivaroksabaani võtvatel patsientidel suurenenud veritsuse tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Riotsiguaat

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav riotsiguaadi ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Vorapaksaar

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav vorapaksaari ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Bedakviliin

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniid

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Madalas annuses ritonaviiri samaaegsel manustamisel PI-tega sõltub HIV-proteaasi inhibiitorite kõrvaltoimete profiil konkreetsest proteaasi inhibiitorist.

Mehhanismide ja võimalike proteaasi inhibiitorite koostoimeid mõjutavate mehhanismide kohta vt lõik 4.5. Palun tutvuge ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Sakvinaaviir

Ritonaviiri ei tohi kasutada suuremates annustes kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremate annuste kasutamisel on täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Sakvinaaviiri kasutamine koos ritonaviiriga on põhjustanud raskeid kõrvaltoimeid – peamiselt diabeetilist ketoatsidoosi ja maksahäireid (eelkõige maksahaigust põdevatel patsientidel).

Sakvinaaviir/ritonaviiri ei tohi võtta koos rifampitsiiniga seoses nende kolme ravimi koosmanustamisel tekkiva raske hepatotoksilisuse (väljendub maksa transaminaaside hulga suurenemisena) ohuga (vt lõik 4.5).

Tipranaviir

Tipranaviiri samaaegset manustamist koos 200 mg ritonaviiriga on seostatud kliinilise hepatiidi ja maksapuudulikkusega – täheldatud on ka mõningaid surmajuhtumeid. Eriti tähelepanelik tuleb olla

patsientide suhtes, kellel on kaasuv krooniline B-hepatiit või C-hepatiit, kuna nendel patsientidel on hepatotoksiliste toimete avaldumise oht suurem.

Madalamaid kui 200 mg kaks korda ööpäevas ritonaviiri annuseid ei tohi kasutada, kuna need võivad mõjutada kombinatsiooni efektiivsuse profiili.

Fosamprenaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud fosamprenaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada ravimkombinatsiooni ohutusprofiili ja ei ole seetõttu soovitatavad.

Atasanaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud atasanaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg üks kord ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada atasanaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed kõrvaltoimed, hüperbilirubineemia) ja ei ole seetõttu soovitatavad. Ainult juhul kui atasanaviiri ja ritonaviiri manustatakse koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse tõstmist tasemeni 200 mg üks kord ööpäevas. Sellisel juhul on vajalik hoolikas kliiniline monitoorimine. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge atasanaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaviiril on tugev afiinsus mitmete tsütokroom P450 isoensüümide suhtes ning ta võib pärssida CYP3A4 > CYP2D6 suunal toimuvat oksüdeerumist. Ritonaviiri koosmanustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate ravimitega võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõusu mis võib võimendada või pikendada terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Teatud ravimite (nt alprasolaami) puhul võib ritonaviiri CYP3A4 metabolismi inhibeeriv toime aja jooksul taanduda. Ritonaviiril on tugev afiinsus ka P-glükoproteiini suhtes ja ta võib selle transporteri aktiivsust inhibeerida. Ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeeriv toime võib aja jooksul taanduda (nt digoksiin ja feksofenadiin – vt allpool tabel “Ritonaviiri toimed mitte retroviirusvastastele ravimitele”), sõltumata sellest, kas teda kasutatakse koos teiste proteaasi inhibiitoritega või ilma. Ritonaviir võib indutseerida glükuronisatsiooni ja CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ning CYP2C19 kaudu toimuvat oksüdatsiooni, suurendades nende ensüümide kaudu metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni, mis võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse vähenemist, mis omakorda võib vähendada terapeutilist toimet või lühendada selle kestvust.

Ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana tuleb olulise koostoimeid puudutava info saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravimid, mis mõjutavad ritonaviiri taset

Samaaegne liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamine võib vähendada ritonaviiri kontsentratsioone seerumis. Põhjuseks on ravimit metaboliseerivate ensüümide aktiveerimine liht-naistepuna poolt. Liht-naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos ritonaviiriga. Kui patsient juba tarvitab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimaluse korral kontrollida viiruste hulka veres. Ritonaviiri tase võib liht-naistepuna võtmise järel tõusta. Vajadusel korrigeerida ritonaviiri annust. Liht-naistepuna aktiveeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise katkestamist (vt lõik 4.3).

Teatud ravimite (nt delavirdiin, efavirens, fenütoiin ja rifampitsiin) samaaegne manustamine võib mõjutada ritonaviiri plasmakontsentratsiooni. Need koostoimed on ära märgitud alltoodud ravimite koostoimete tabelites.

Ravimid, mida mõjutab ritonaviiri kasutamine

Ritonaviiri ja proteaasi inhibiitorite, retroviirusvastaste ainete (mitte proteaasi inhibiitorid) ja teiste mitte retroviirusvastaste ravimite vahelised koostoimed on loetletud alltoodud tabelites. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravimite koostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C_{min}
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir ¹	↑ 64%	↑ 5 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: amprenaviiri annuses 600 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema amprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Atasnaviir	300 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 24 tunni järel	Atasnaviir	↑ 86%	↑ 11 korda
Ritonaviir suurendab atasnaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: atasnaviiri annuses 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg üks kord ööpäevas ravikogemusega patsientidel. Täiendava informatsiooni saamiseks peaks raviarst lugema atasnaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Darunaviir	600 mg üksikannusena	100 mg iga 12 tunni järel	Darunaviir	↑ 14 korda	
Ritonaviir tõstab darunaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise tulemusena. Terapeutilise toime kindlustamiseks peab darunaviiri manustama koos ritonaviiriga. Ritonaviiri annuste, mis ületavad 100 mg kaks korda päevas, koosmanustamist darunaviiriga ei ole uuritud. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.□					
Fosamprenaviir	700 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir	↑ 2,4 korda	↑ 11 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri (tekib fosamprenaviirist) plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Terapeutilise toime tagamiseks tuleb fosamprenaviiri manustada koos ritonaviiriga. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: fosamprenaviiri annuses 700 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Uuringute käigus ei ole ritonaviiri koos fosamprenaviiriga manustatud suuremates annustes kui 100 mg. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↑ 178%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Ritonaviir	↑ 72%	ND
			Indinaviir ³	↔	↑ 4 korda
			Ritonaviir	↔	↔
Ritonaviir suurendab indinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel koos indinaviiriga (800 mg kaks korda ööpäevas) tuleb olla ettevaatlik kuna nefrolitiaasi tekkeoht võib olla suurenenud.					
Nelfinaviir	1250 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 20...39%	ND

750 mg üksikannusena 500 mg iga 12 tunni järel Nelfinaviir ↑ 152% ND
 Ritonaviir ↔ ↔

Ritonaviir suurendab nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas.

Sakvinaviir	1000 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaviir ⁴ ↑ 15 korda	↑ 5 korda
			Ritonaviir ↔	↔
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaviir ⁴ ↑ 17 korda	ND
			Ritonaviir ↔	↔

Ritonaviir suurendab sakvinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Sakvinaviiri tohib manustada ainult koos ritonaviiriga. Ravimkombinatsioon 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas ning 1000 mg sakvinaviiri kaks korda ööpäevas tagab rohkem kui 24 tunni jooksul samasuguse sakvinaviiri süsteemse saadavuse nagu 1200 mg sakvinaviiri manustamine kolm korda ööpäevas ilma ritonaviirita.

Kiirilises uuringus tervetel vabatahtlikel, milles uuriti rifampitsiini annuse 600 mg üks kord ööpäevas ja sakvinaviiri annuse 1000 mg koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koostoimeid, täheldati pärast 1 kuni 5 päeva kestnud koosmanustamist rasket hepatotsellulaarset toksilisust koos transaminaaside taseme tõusuga kuni > 20 korda üle normi ülemise piiri. Raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei tohi sakvinaviiri/ritonaviiri koos rifampitsiiniga kasutada.

Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema sakvinaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tipranaviir	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel	Tipranaviir ↑ 11 korda	↑ 29 korda
			Ritonaviir ↓ 40%	ND

Ritonaviir tõstab tipranaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Tipranaviiri tuleb manustada koos väikese annuse ritonaviiriga, et tagada tema terapeutiline toime. Kombinatsioonis tipranaviiriga ei tohi ritonaviiri kasutada madalamates annustes kui 200 mg kaks korda ööpäevas, kuna see võib mõjutada ravimkombinatsiooni efektiivsust. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema tipranaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb ristival uuringul, võrdlus 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kaks korda ööpäevas.
2. Põhineb ristival uuringul, võrdlus 400 mg atasanaviiriga, mida manustati ainsa ravimina üks kord ööpäevas.
3. Põhineb ristival uuringul, võrdlus 800 mg indinaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kolm korda ööpäevas.
4. Põhineb ristival uuringul, võrdlus 600 mg sakvinaviiriga, mida manustati ainsa ravimina kolm korda ööpäevas.

Ravimkoostoimed – ritonaviir koos retroviirusvastaste ravimitega (mitte proteaasi inhibiitoritega)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud AUC	C _{min}
Didanosiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg 2 tunni möödudes iga 12 tunni järel	Didanosiin ↓ 13%	↔
Kuna ritonaviiri tuleb manustada koos toiduga, didanosiooni aga tühja kõhuga, tuleb ravimeid manustada eraldi – 2,5 tunnise intervalliga. Annuseid ei ole vaja muuta.				
Delavirdiin	400 mg iga 8 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Delavirdiin ¹ ↔	↔
			Ritonaviir ↑ 50%	↑ 75%

Retrospektiivsete andmete võrdlemisel tundub, et ritonaviir ei mõjuta delavirdiini farmakokineetikat. Delavirdiini ja ritonaviiri kombineerimisel võib kaaluda viimase annuste vähendamist.

Efavirens	600 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	Efavirens	↑ 21%	
			Ritonaviir	↑ 17%	
Patsientidel, kellele manustati ritonaviiri retroviirusvastaste ravimina kombinatsioonis efavirensiga, esines sagedamini kõrvaltoimeid (nt pearinglus, iiveldus, paresteesia) ja laborianalüüside kõrvalekaldeid (maksaensüümide aktiivsuse tõus).					
Maravirok	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maravirok	↑161%	↑28%
Ritonaviir tõstab maraviroki plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroki võib manustada koos ritonaviiriga maraviroki biosaadavuse tõstmiseks. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttega.					
Nevirapiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Nevirapiin	↔	↔
Ritonaviir ↔ ↔					
Ritonaviiri ja nevirapiini samaaegne manustamine ei muuda ritonaviiri ega nevirapiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.					
Raltegraviir	400 mg üksikannus	100 mg iga 12 tunni järel	Raltegraviir	↓ 16%	↓ 1%
Ritonaviiri ja raltegraviiri samaaegne manustamine põhjustab raltegraviiri taseme väheolulist langust.					
Zidovudiin	200 mg iga 8 tunni järel	300 mg iga 6 tunni järel	Zidovudiin	↓ 25%	ND
Ritonaviir võib indutseerida zidovudiini glükuronisatsiooni ja seetõttu väheneb natuke zidovudiini plasmakontsentratsioon. Annuseid ei ole vaja muuta.					

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.

Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
------------------------------	---	---------------------	--	--

Alfa₁-adrenoretseptorite antagonist

Alfusosiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt alfusosiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
------------	--	--	--	--

Amfetamiini derivaadid

Amfetamiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suureneb amfetamiini ja tema derivaatide plasmakontsentratsioon. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (vt lõik 4.4).			
------------	---	--	--	--

Analgeetikumid

Buprenorfiin	16 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfiin			↑ 33%	108%
Glükuroniidi metaboliidid			↔	↔
	Buprenorfiini ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni tõus ei tekitanud opioidide tolerantsusega patsientide grupis kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi muutusi. Buprenorfiini või ritonaviiri annuse kohandamine nende preparaatide koosmanustamisel ei pruugi olla vajalik. Kui ritonaviiri kasutatakse koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja buprenorfiiniga, tuleb tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.			
Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt norpetidiin, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Fentanüül	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb fentanüüli plasmakontsentratsioon. Fentanüüli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (sh hingamise pärssimine).			
Metadoon ¹	5 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 36%	↓ 38%
	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik metadooni annuste suurendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Annuste kohandamisel tuleks lähtuda patsiendi kliinilisest vastusest metadoonravile.			
Morfiin	Morfiini tase võib langeda, kuna samaaegselt manustatud ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			

Stenokardia ravimid

Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
------------	---

Antiarütmikumid

Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Digoksiin	0,5 mg ühekordse intravenoosse annusena	300 mg iga 12 tunni järel, 3 päeva	↑ 86%	ND
	0,4 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 13 päeva	↑ 22%	↔
See koostoime võib esineda tänu ritonaviiri põhjustatud modifikatsioonile P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini väljavoolus. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Patsientidel, kes kasutavad ritonaviiri, võib suurenenud digoksiini kontsentratsioon aja jooksul induktsiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).				

Astmavastased ravimid

Teofülliin ¹	3 mg/kg iga 8 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 43%	↓ 32%
Ritonaviiri samaaegsel manustamisel võib olla vajalik teofülliini annuste suurendamine, kuna ritonaviiri indutseerib isoensüümi CYP1A2.				

Vähivastased ravimid ja kinaasi inhibiitorid

Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/1 tund	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus varem	200 mg iga 12 tunni järel/ samaaegne manustamine	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/6 tundi hiljem	↑ 11%	↑ 5%
Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C _{max} väärtuste suurendamise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. Afatiniibi manustamisel koos Norvir'iga peab olema ettevaatlik (vt afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte). Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.				
Abematsikliib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada abematsikliibi kontsentratsioon seerumis.			
Abematsikliibi ja Norvir'i samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.				

Apalutamiid	<p>Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilist paranemist ei pruugi toimuda. Lisaks võib koosmanustamisel ritonaviiriga suurenda kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, sh krampid.</p> <p>Ritonaviiri manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.</p>
Tseritiniib	<p>CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda tseritiniibi kontsentratsioon seerumis. Tseritiniibi manustamisel koos Norvir'iga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitused leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.</p>
Dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin, vinblastiin	<p>Ritonaviiriga koosmanustamisel võib plasmakontsentratsioon suurenda, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.</p>
Enkorafeniib	<p>Koosmanustamisel ritonaviiriga võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis võib suurenda toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski.</p> <p>Enkorafeniibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja ritonaviiri peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.</p>
Fostamatiiniib	<p>Fostamatiiniibi manustamine koos ritonaviiriga võib suurenda fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitused leiate fostamatiiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.</p>
Ibrutiniib	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda ibrutiniibi kontsentratsioon seerumis, mis suurenda riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest ritonaviiriga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja ritonaviiri on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.</p>
Neratiiniib	<p>CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda neratiiniibi kontsentratsioon seerumis.</p> <p>Norvir'i ja neratiiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).</p>
Venetoklaks	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis suurenda riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p> <p>Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p>

Antikoagulandid

Rivaroksabaan	10 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 153%	↑ 55%
CYP3A ja P-gp inhibeerimine suurendab rivaroksabaani plasmataset ja farmakodünaamilist toimet, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani võtvatel patsientidel ritonaviiri kasutada.				
Vorapaksaar	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis. Vorapaksaari ja Norvir'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).			
Varfariin S-varfariin R-varfariin	5 mg ühekordse annusena	400 mg iga 12 tunni järel	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Ritonaviiri samaaegsel manustamisel vähenes CYP1A2 ja CYP2C9 induksiooni tõttu R-varfariini tase, kuid S-varfariini farmakokineetikat see eriti ei mõjutanud. R-varfariini taseme vähenemine võib viia antikoaguleeriva toime nõrgenemiseni ja seetõttu on soovitatav jälgida hüübimisnäitajaid, kui ritonaviiri manustatakse koos varfariiniga kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.				

Antikonvulsandid

Karbamasepiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon. Karbamasepiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.			
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Ritonaviir indutseerib CYP2C9 kaudu toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemine. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju jälgimist. Fenütoiin võib ritonaviiri plasmataset vähendada.			

Antidepressandid

Amitriptülliin, fluoksetiin, imipramiin, nortriptülliin, paroksetiin, sertraliin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad imipramiini, amitriptülliini, nortriptüliini, fluoksetiini, paroksetiini või sertraliini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist (vt lõik 4.4).			
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 145%	↑ 22%
2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C _{max} vähenesid vastavalt 15% ja 67%. Desipramiini annuseid on soovitatav vähendada, kui ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina.				
Trasodoon	50 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 2,4 korda	↑ 34%
Trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurenes sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustati samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Trasodooni ja ritonaviiri tuleb samaaegselt kasutada ettevaatusega, alustades trasodooni manustamist madalaimast annusest ja pöörates erilist tähelepanu kliinilisele vastusele ja ravimtaluvusele.				

Atovakuoon	Ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline atovakuooni plasmakontsentratsiooni vähenemine. Atovakuooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsiooni või ravi mõju jälgimist.			
Bedakviliin	Koostoimeuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuringus ühekordse bedakviliini annuse ja korduvate lopinaviiri/ritonaviiri annustega suurenes bedakviliini AUC 22% võrra. Suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist ning pikaajalisel koos manustamisel võib täheldada tugevamini väljendunud toimet. Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb samaaegselt manustamisest hoiduda. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).			
Klaritromütsiin	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 8 tunni järel	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-klaritromütsiin (metaboliit)			↓ 100%	↓ 99%
	Kuna klaritromütsiini terapeutiline vahemik on lai, ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vaja annust muuta. Klaritromütsiini ei tohi koos ritonaviiriga manustada suuremas annuses kui 1 g ööpäevas, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peab annust vähendama 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peab annust vähendama 75% võrra.			
Delamaniid	Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringut läbi viidud. Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuringus, kus delamaniidi 100 mg kaks korda ööpäevas manustati koos lopinaviiri/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, suurenes delamaniidi metaboliidi DM-6705 ekspositsioon 30% võrra. Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Erütromütsiin, itrakonasool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsioonid. Erütromütsiini või itrakonasooli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.			
Ketokonasool	200 mg ööpäevas	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 3,4 korda	↑ 55%
	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme ja seega ka ketokonasooli metabolismi. Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise tõttu tuleb kaaluda ketokonasooli annuste vähendamist, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			
Sulfametoksasool/trimetoprim ²	800/160 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Samaaegse ritonaviirravi ajal ei ole sulfametoksasooli/trimetoprime annuste kohandamine vajalik.			

Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid

Klosapiin, pimosiid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Haloperidool, risperidoon, tioridasiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad haloperidooli, risperidooni ja tioridasiini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri, kui retroviirusvastase ravimi, kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist. Norvir'i ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet (vt lõik 4.3).

β2-agonist (pika toimega)

Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4, ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.
-------------	--

Kaltsiumikanali antagonistid

Amlodipiin, diltiaseem, nifedipiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad kaltsiumikanali antagonistide plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.
------------------------------------	---

Endoteliini antagonistid

Bosentaan	Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis (C_{max}) ja kõveraalust pindala (AUC).
Riotsiguaat	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurened riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis. Riotsiguaadi ja Norvir'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).

Tungaltera alkaloidid

Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
---	---

Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained

Tsisapriid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
------------	--

HCV otsese toimega viirusvastased ained

Glekapreviir/pibrentasviir

Seerumi kontsentratsioon võib suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt.

Norvir'i ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.

HCV proteaasi inhibiitor

Simepreviir

200 mg üks kord ööpäevas 100 mg iga 12 h järel ↑ 7,2 korda ↑ 4,7 korda

Ritonaviir suurendab simepreviiri plasmakontsentratsioone CYP3A4 inhibeerimise tulemusena. Ritonaviiri manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.

HMG CoA reduktaasi inhibiitorid

Atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nagu simvastatiini ja lovastatiini) ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümidest ja nende plasmakontsentratsioon suureneb tõenäoliselt märkimisväärselt sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Kuna simvastatiini ja lovastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine võib soodustada müopaatiate (sh rabdomüolüüsi) teket on nende kasutamine koos ritonaviiriga **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3). Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A isoensüümidest väiksemal määral. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümidest, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini või rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini ainevahetus ei sõltu CYP3A isoensüümidest ja koostoimeid ritonaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Etüüülöstradiool

50 µg ühekordse annusena 500 mg iga 12 tunni järel ↓ 40% ↓ 32%

Kui ritonaviiri manustatakse kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir nende plasmakontsentratsiooni. Ritonaviir muudab tõenäoliselt emakaveritsuste iseloomu ja nõrgendab etüüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiivide toimet (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid

Tsüklosporiin, takrolimus, everolimus

Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad tsüklosporiini, takrolimuse ja everolimuse plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.

Lipiidsisaldust muutvad ained

Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. Norvir'i samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).			
------------	---	--	--	--

Fosfodiesteraasi PDE5 inhibiitorid

Avanafiil	50 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 13 korda	↑ 2,4 korda	Avanafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Sildenafil	100 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 11 korda	↑ 4 korda	Erektsioonihäirete raviks tuleks sildenafili koos ritonaviiriga kasutada ettevaatusega (sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja ühelgi juhul ei tohiks sildenafili annus ületada 25 mg 48 tunni jooksul (vt ka lõik 4.4). Sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).
Tadalafiil	20 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 124%	↔	Tadalafiili tuleb koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) kasutada erektsioonihäirete raviks ainult ettevaatusega ja vähendatud annustel (mitte rohkem kui 10 mg tadalafiili iga 72 tunni järel) ning samas tuleb hoolikamalt jälgida ka kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4). Kui tadalafiili kasutatakse samaaegselt ritonaviiriga kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel, vaadake palun tadalafiili ravimi omaduste kokkuvõtet.
Vardenafiil	5 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 49 korda	↑ 13 korda	Vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Rahustid/uinutid

Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne ja parenteraalne midasolaam	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaami plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos Norvir'iga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Ravimite koostoimeuuringuid Norviri'i kasutamise kohta koos bensodiasepiinidega ei ole läbi viidud. Teistel CYP3A4 inhibiitoritel põhinevate andmete alusel võib eeldada, et midasolaami plasmakontsentratsioonid on märkimisväärselt suuremad, kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Seetõttu ei tohi Norvir'i manustada koos suu kaudu manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui koos parenteraalse midasolaamiga tuleb Norvir'i manustada ettevaatusega. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami plasmataseme tõusule. Kui Norvir'i manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab seda tegema intensiivraviüksuses või sarnases kohas, mis kindlustab põhjaliku kliinilise jälgimise ja sobiva meditsiinilise abi respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks annus midasolaami.			
Triasolaam	0,125 mg ühekordse annusena	200 mg nelja annusena	↑ > 20 korda	↑ 87%
Petidiin	50 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidiin (metaboliit)			↑ 47%	↑ 87%
	Petidiini ja ritonaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud , kuna suureneb metaboliidi norpetidiini plasmakontsentratsioon, millel on omakorda nii analgeetiline kui KNS-i stimuleeriv toime. Norpetidiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib suurendada KNS-i kõrvaltoimete (nt krampide) tekkeohtu – vt lõik 4.3.			
Alprasolaam	1 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 2 päeva 500 mg iga 12 tunni järel, 10 päeva	↑ 2,5 korda	↔ ↓ 16%
	Alprasolaami metabolism pidurdus pärast ritonaviirravi alustamist. Pärast 10-päevast ritonaviiri kasutamist ei täheldatud ritonaviiril mingeid inhibeerivaid toimeid. Ettevaatus on vajalik esimestel päevadel, kui alprasolaami manustatakse koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas viimast kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja kui alprasolaami metabolismi induktsioon ei ole veel alanud.			
Buspiroon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb buspirooni plasmakontsentratsioon. Buspirooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			

Uinutid

Zolpideem	5 mg	200 mg, nelja annusena	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpideemi võib manustada koos ritonaviiriga, kui samaaegselt jälgitakse patsienti hoolikalt ülemääraste sedatiivsete toimete ilmnemise suhtes.			

Suitsetamisvastased ravimid

Bupropioon	150 mg	100 mg iga 12 tunni järel	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg iga 12 tunni järel	↓ 66%	↓ 62%

Bupropioon metaboliseeritakse peamiselt CYP2B6 kaudu. Bupropiooni kasutamisega kaasnev pidev ritonaviiri manustamine võib põhjustada bupropiooni plasmataseme langust. See võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest. Siiski, võttes arvesse, et ritonaviir on näidanud uuringutes CYP2B6 inhibeerivat toimet *in vitro*, ei tohi bupropiooni soovitatavat annust ületada. Erinevalt pikka aega kestnud ritonaviiri manustamisest, ei tuvastatud bupropiooni madalate annuste lühiajalise manustamise korral (200 mg kaks korda päevas kahe päeva jooksul) märgatavaid koostoimeid bupropiooniga. Sellest võib järeldada, et bupropiooni plasmataseme langus tekib mõne päeva jooksul pärast koosmanustamise algust ritonaviiriga.

Steroidid

Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon	Patsientidel, kes said samaaegselt ritonaviiri ja inhaleeritavaid või nina kaudu manustatavaid kortikosteroide, on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushing'i sündroomi ja neuropealiste supressiooni (kortisooli plasmakontsentratsioon langes mainitud uuringus 86% võrra). Samasugused toimed võivad avalduda ka teiste CYP3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide (nt budesoniidi ja triamtsinooloni) samaaegsel manustamisel. Ritonaviiri (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja nimetatud glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama.			
Deksametasoon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb tõenäoliselt deksametasooni plasmakontsentratsioon. Deksametasooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist.			
Prednisoloon	20 mg	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 28%	↑ 9%
	Prednisolooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete jälgimist. Metaboliit prednisolooni AUC suurenes 37 ja 28%, vastavalt 4 ja 14 päeva pärast ritonaviiri manustamist.			

Kilpnäärme hormoonasendusravi

Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga. Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.
---------------	--

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.
 2. Sulfametoksasooli manustati koos trimetoprimiga.
-

Ritonaviiri võtmisel koos disopüramiidi, meksiletiini või nefasodooniga on teatatud kardiaalsetest ja neuroloogilistest sündmustest. Ravimite koostoimeid ei saa välistada.

Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, tuleb lisaks ülaltoodud koostoimetele arvestada terapeutiliste ja toksiliste toimete suurenemisega samaaegselt manustatud ravimi seondumiskohtadelt väljatõrjumise tõttu.

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb olulise koostoimeid puudutava informatsiooni saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid (sh omeprasool ja ranitidiin) võivad põhjustada koosmanustatavate proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni vähenemist. Täpse informatsiooni saamiseks happelisust vähendavate ravimite koosmanustamise kohta tutvuge proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega. Lähtudes andmetest, mis on saadud ritonaviiri poolt potentseeritud toimega proteaasi inhibiitorite manustamisel (lopinaviir/ritonaviir, atasanaviir), ei mõjuta omeprasooli või ranitidiini samaaegne manustamine märkimisväärselt ritonaviiri toimet farmakokineetilise potentseerijana hoolimata mõningasest biosaadavuse muutumisest (ligikaudu 6...18%).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal oli ritonaviirile eksponeeritud suur hulk (6100 elussündi) rasedaid; neist 2800 elussündi oli eksponeeritud raseduse esimesel trimestril. Need andmed viitavad suurel määral juhtudele, kus ritonaviiri kasutati kombinatsioonravis ja mitte ritonaviiri raviannustes, vaid madalamates annustes teiste PI-de farmakokineetilise toime tugevdajana. Need andmed ei viita sünnidefektide taseme suurenemisele, võrreldes tasemetega, mida täheldati populatsioonipõhistes sünnidefektide seiresüsteemides. Andmed loomkatsetest on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Norvir'i võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Ritonaviir omab ebasoodsat toimet suukaudsetele kontratseptiividele. Seetõttu tuleb ravi ajal kasutada alternatiivset efektiivset ja ohutut kontratseptsioonimeetodit.

Imetamine

Väheste avaldatud andmete alusel on ritonaviiri leitud inimese rinnapiimas.

Puudub teave ritonaviiri mõjude kohta rinnaga toidetud lapsele või ravimi toime kohta piimatootmisele. Kuna esineb võimalus (1) HIV ülekandumiseks (HIV-negatiivsele lapsele), (2) viiruse suhtes resistentsuse kujunemiseks (HIV-positiivsetel lastel) ja (3) tõsiste kõrvaltoimete tekkeks rinnaga toidetaval lapsel, ei tohi HIV-iga nakatunud naised oma lapsi rinnaga toita sel ajal, kui nad saavad ravi Norvir'iga.

Fertiilsus

Ritonaviiri mõju kohta fertiilsusele inimestel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita ritonaviiri kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Teadaolev kõrvaltoime on peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, sõltuvad kõrvaltoimed konkreetsest samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Kõrvaltoimeid puudutava informatsiooni saamiseks tuleb lugeda ka vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet .

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ritonaviiri monoteraapiana või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel olid seedetrakti kõrvaltoimed (sh kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, (üla- ja ala)kõhuvalu), neuroloogilised kõrvalekalded (sh paresteesia ja oraalne paresteesia) ja väsimus/asteenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt mõeldud kuni rasked ja nende seos ritonaviiri manustamisega oli võimalik või tõenäoline. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Toimed, mille puhul on märgitud esinemissageduseks „teadmata“, on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve käigus.

Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Vere valgeliblede, hemoglobiini ja neutrofiilide taseme langus ja eosinofiilide taseme tõus, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide taseme tõus
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja näo turse
	Harv	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, podagra, turse ja perifeerne turse, dehüdratsioon (mis tavaliselt on seotud seedetrakti sümptomitega)
	Aeg-ajalt	Suhkurtõbi
	Harv	Hüperglükeemia

Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia, oraalne ja perifeerne paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia
	Sage	Unetus, ärevus, segasus, tähelepanuhäired, minestus, krambid
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamelihase infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon sh ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne jahtumine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Farüngiit, orofarüingeaalne valu, kõha
Seedetrakti häired	Väga sage	Üla- ja alakõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus (sh elektrolüütide tasakaalu häirega raske kõhulahtisus), oksendamine, düspepsia
	Sage	Isutus, meteorism, haavand suus, seedetrakti veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh ASAT, ALAT, GGT taseme tõus), bilirubiini taseme tõus veres (sh ikterus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Kihelus, nahalööve (sh erütematoosne ja makulopapulaarne)
	Sage	Akne
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia ja seljavalu
	Sage	Müosiit, rabdomüolüüs, müalgia, müopaatia, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriinikoguse suurenemine, neerukahjustus (nt oliguuria, kreatiniini taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus
	Teadmata	Nefrolitiaas
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, sh astenia, nahaõhetus, kuumatunne
	Sage	Palavik, kaalukaotus
Uuringud	Sage	Amülaasi taseme tõus, vaba ning üldise türoksiini taseme langus
	Aeg-ajalt	Glükoosi, magneesiumi ja alkaalse fosfataasi taseme tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ainult ritonaviiri või ritonaviiri koos teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel on täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu viis korda üle normi või normi ülemise piiri, kliinilist hepatiiti ja ikterust.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuune hepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Ritonaviirravi saavatel patsientidel, sh hüpertriglütserideemiaga patsientidel, on täheldatud pankreatiiti, mis on osadel juhtudel lõppenud surmaga. Kaugelearenenud HIV haigusega patsientidel võib olla suurem risk triglütseriidide tõusu ja pankreatiidi tekkeks (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed

2-aastastel ja vanematel lastel on Norvir'i ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Andmed ägeda üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Üks patsient võttis kliinilise uuringu ajal 1500 mg ritonaviiri päevas kaks päeva ja teatas paresteesia tekkest, mis möödus pärast annuse langetamist. Teatatud on ühest neerupuudulikkuse juhust, millega kaasnes eosinofiilia.

Loomadel täheldatud toksilisuse nähtudena (hiired ja rotid) on kirjeldatud aktiivsuse vähenemist, ataksiat, düspnoed ja treemoreid.

Ravi

Spetsiifiline antidoot ritonaviiri üleannustamise vastu puudub. Ritonaviiri üleannustamise puhul kasutatakse üldist toetavat ravi, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Seoses lahustuvuse ja võimaliku transintestinaalse eliminatsiooniga on soovitatav üleannustamise raviks kasutada ka maoloputust ja aktiivsöe manustamist. Kuna ritonaviiri metaboliseeritakse ulatuslikult maksas ja ta on suures osas valkudele seondunud, ei aita dialüüs tõenäoliselt ravimit olulisel määral organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid
ATC-kood: J05AE03

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaviir inhibeerib tugevalt CYP3A isoensüümide poolt vahendatud metabolismi ning tugevdab seega farmakokineetilist toimet. Farmakokineetilise toime tugevnemine sõltub samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismirajast ja samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori mõjust ritonaviiri metabolismile. Maksimaalne samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismi pärssimine saavutatakse ritonaviiriga annustes 100 mg ööpäevas kuni 200 mg kaks korda ööpäevas – see sõltub ka konkreetsest proteaasi inhibiitorist endast. Täiendava info saamiseks ritonaviiri toime kohta samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismile, vaadake lõiku 4.5 ja lugege vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Ritonaviir on suukaudselt toimiv peptidomimeetiline HIV-1 ja HIV-2-aspartüülproteaaside inhibiitor. HIV proteaasi inhibeerimise tulemusena tekib ensüüm, mis ei ole võimeline töötleva *gag-pol* polüproteiini eellast. Selle tulemusena toodetakse HIV osakesi, mille morfoloogia on ebaküps ja mis ei suuda nakatada uusi rakke. Ritonaviiril on selektiivne afiinsus HIV-proteaasi suhtes ja vähene pärssiv toime inimese aspartüülproteaasidesse.

Ritonaviir oli esimene proteaasi inhibiitor (heakskiidetud 1996), mille efektiivsust tõestati ka kliinilistes uuringutes. Ritonaviiri metabolismi pärssivate omaduste tõttu kasutatakse teda kliinilises praktikas siiski peamiselt teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana (vt lõik 4.2).

Toimed elektrokardiogrammile

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrollitud ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) *crossover*-uuringus 45-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalne keskmine (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevus platseebogrupi ja ritonaviirigrupi (400 mg kaks korda ööpäevas) vahel oli 5,5 (7,6). Kolmandal päeval oli ritonaviiri ekspositsioon ligikaudu 1,5 korda kõrgem, võrreldes 600 mg kaks korda ööpäevas manustatud annuse puhul esineva ekspositsiooniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli \geq 60ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus ritonaviiri saanud patsientidel ilmnas kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,0 – 24,0 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 252 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Resistentsus

In vitro on selekteeritud ritonaviir-resistentseid HIV-1 isolaate ja neid on isoleeritud ka patsientidelt, kes said ravi ritonaviiri terapeutiliste annustega.

Ritonaviiri retroviirusvastase toime langus on eeskätt seotud proteaasi mutatsioonidega V82A/F/T/S ja I84V. Ritonaviiriresistentsuse kujunemises võib rolli mängida ka teiste proteaasi geeni mutatsioonide (sh mutatsioonid positsioonidel 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) akumulatsioon. Ristuva resistentsuse tõttu võib ritonaviiriresistentsuse kujunemises olulist rolli mängivate mutatsioonide akumulatsiooniga

üldiselt kaasneda ka viiruse tundlikkuse vähenemine teiste proteaasi inhibiitorite suhtes. Spetsiifilise informatsiooni saamiseks proteaasi mutatsioonide kohta, mida seostatakse viiruse vähenenud tundlikkusega nimetatud ainete suhtes, tuleb tutvuda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte või ametlike pidevalt uuendatavate juhistega.

Kliinilise farmakodünaamika andmed

Ritonaviiri toimet (üksi või koos teiste retroviirusvastaste ainetega) haiguse aktiivsuse bioloogilistesse markeritesse, nagu CD4 rakkude arv ja viiruse RNA, on hinnatud mitmetes HIV-1 nakkusega patsientidel läbiviidud uuringutes. Kõige olulisemad uuringud on äratoodud järgnevalt.

Kasutamine täiskasvanutel

Kontrollitud uuringus (lõppes 1996) raviti ritonaviiriga (annuste tõstmisel) HIV-1 nakkusega patsiente, kes olid eelnevalt saanud ulatuslikku ravi nukleosiidi analoogidega ja kelle CD4 rakkude algväärtus oli ≤ 100 raku/ μ l. Uuring näitas suremuse ja AIDSist tingitud tüsistuste vähenemist. 16 nädala möödudes oli ritonaviiri grupis keskmine HIV RNA taseme muutus algväärtusest $-0,79 \log_{10}$ (maksimaalne langus keskmiselt: $1,29 \log_{10}$) võrreldes kontrollgrupis saadud muutusega $-0,01 \log_{10}$. Selles uuringus olid kõige sagedamini kasutatud nukleosiidideks zidovudiin, stavudiin, didanosiin ja zaltsitabiin.

Uuringus (lõppes 1996) kergema staadiumi HIV-1 nakkusega patsientidel (CD4 200–500 raku/ μ l), kes ei olnud eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi, vähendas ritonaviir kombinatsioonid zidovudiiniga või ilma viiruse hulka plasmas ja suurendas CD4 arvu. Keskmine muutus algväärtusega võrreldes rohkem kui 48 nädala möödudes oli HIV RNA tasemete osas järgmine: $-0,88 \log_{10}$ ritonaviiri grupis versus $-0,66 \log_{10}$ ritonaviiri + zidovudiini grupis versus $-0,42 \log_{10}$ zidovudiini grupis.

Suure viiruse hulga puhul tuleks kaaluda ritonaviirravi jätkamist võimaliku resistentsuse tekke tõttu, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Kasutamine lastel

Avatud uuringus (lõppes 1998) HIV nakkusega kliiniliselt stabiilsetel lastel esines pärast 48-nädalast ravi statistiliselt oluline erinevus ($p = 0,03$) RNA määratavate tasemete osas, mis rääkis kolmikravi kasuks (ritonaviir, zidovudiin ja lamivudiin).

2003. aastal lõppenud uuringus, kus 50-le HIV-1 infektsiooniga lapsele (vanuses 4 nädalat kuni 2 aastat), kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitorit ega lamivudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m² iga 12 tunni järel koos zidovudiiniga annuses 160 mg/m² iga 8 tunni järel ning lamivudiini annuses 4 mg/kg iga 12 tunni järel. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 72% ja 36% patsientidest vähenes vastavalt 16. ja 104. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml. Mõlema annustamisrežiimi puhul oli reaktsioon ravile ühesugune igas vanuses patsientide hulgas.

2000. aastal lõppenud uuringus, kus 76-le HIV-1 infektsiooniga lapsele vanuses 6 kuud kuni 12 aastat, kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitorit ega lamivudiini ja/või stavudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m² iga 12 tunni järel koos lamivudiini ja stavudiiniga. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 50% ja 57% patsientidest, kes olid vastavalt annuse 350 ja 450 mg/m² rühmas, vähenes 48. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ritonaviiril parenteraalne ravimvorm puudub ja seetõttu ei ole imendumise ulatust ja absoluutset biosaadavust kindlaks tehtud. Ritonaviiri farmakokineetikat korduvannuste manustamisel uuriti täiskõhuga täiskasvanud HIV-positiivsetel vabatahtlikel. Korduvannuste puhul on ritonaviiri

kuhjumine pisut väiksem kui üksikannuse puhul oodatud. Seda seoses nähtava kliirensi (Cl/F) ajast ja annusest sõltuva suurenemisega. Ritonaviiri minimaalsed kontsentratsioonid vähenesid aja jooksul (tõenäoliselt ensüümide aktivatsiooni tulemusena), kuid see langus stabiliseerus teise nädala lõpuks. Aeg maksimaalse kontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseks jäi annuste tõstmisel ligikaudu 4 tunniks muutumatuks. Renaalne kliirens oli keskmiselt alla 0,1 l/h ja suhteliselt muutumatu kogu annusevahemikus.

Alltoodud tabelis on esitatud farmakokineetilised parameetrid, mida jälgiti ainult ritonaviiri manustamisel erinevates annustamis skeemides. Ritonaviiri kontsentratsioon vereplasmas on sarnane, kui manustatakse üks 100 mg tablett või üks 100 mg pehme želatiinkapsel täis kõhuga.

Ritonaviiri annustamisrežiim					
	100 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas ¹	200 mg üks kord ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 või 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 kuni 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Väärtused on esitatud geomeetriliste keskmistena. Märkus: kõigi annustamisrežiimide korral manustati ritonaviiri pärast sööki.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit vähendab veidi Norvir'i tableti biosaadavust. Ühe 100 mg Norvir'i tableti manustamist koos mõõdukalt rasvase toiduga (857 kcal, 31% kaloreid rasvast) või kõrge rasvasisaldusega toiduga (907 kcal, 52% kaloreid rasvast) seostatakse ritonaviiri AUC ja C_{max} keskmiselt 20...23% vähenemisega.

Jaotumine

Ritonaviiri näiv jaotusruumala (V_B/F) oli ligikaudu 20...40 l pärast ühekordset 600 mg annust. Ritonaviiri seonduvus plasmavalkudega oli inimesel ligikaudu 98...99% ja see on konstantne kontsentratsioonide vahemikus 1,0...100 µg/ml. Ritonaviir seonduv sarnase afiinsusega nii inimese alfa 1-happe glükoproteiini (AAG) kui ka inimeses seerumi albumiiniga (HSA).

Kudedesse jaotumise uuringud ¹⁴C-märgistatud ritonaviiriga näitasid, et rottidel saavutati suurimad kontsentratsioonid maksas, neerupealistes, pankreases, neerudes ja kilpnäärmes. Rottide lümfisõlmedes mõõdetud koe ja plasma vaheline suhe oli ligikaudu 1, mis viitab ritonaviiri jaotumisele lümfaatilisse koesse. Ritonaviir jõuab ajju minimaalselt.

Biotransformatsioon

Ritonaviiri puhul on täheldatud ulatuslikku metaboliseerumist maksa tsütokroom P450 süsteemi poolt, seda peamiselt CYP3A isoensüümi perekonna ja vähesemal määral CYP2D6 isovormi poolt. Loomkatsed ja samuti *in vitro* eksperimendid inimese maksa mikroosoomidega näitasid, et ritonaviir läbis peamiselt oksüdatiivse metabolismi. Inimestel on kindlaks tehtud neli ritonaviiri metaboliiti. Peamiseks metaboliidiks on isopropüülitasooli oksüdeerimisel saadud metaboliit (M-2), mille viirusevastane aktiivsus on sarnane lähteravimile. M-2 metaboliidi AUC oli aga ligikaudu 3% lähteravimi AUC-st.

On näidatud, et ritonaviir mõjutab ka madalates annustes oluliselt teiste proteaasi inhibiitorite (ja ka teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite) farmakokineetikat ja teised proteaasi inhibiitorid võivad mõjutada ka ritonaviiri farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

Eritumine

Inimestel läbiviidud uuringud radioaktiivselt märgistatud ritonaviiriga näitasid, et ritonaviiri eliminatsioon toimus peamiselt üle hepatobiliaarsüsteemi – ligikaudu 86% radioaktiivselt märgistatud toimeainest sedastati väljaheitest, millest osa on tõenäoliselt imendumata ritonaviir. Nendes uuringutes ei leitud, et renaalne eliminatsioon oleks ritonaviiri peamiseks eritumisteks. Need andmed on kooskõlas loomkatsetuste tulemustega.

Patsientide erirühmad

Naiste ja meeste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi AUC ja C_{max} väärtuste osas. Ritonaviiri farmakokineetilised näitajad ei olnud statistiliselt oluliselt seotud kehakaalu või keha lihassmassiga. Ritonaviiri ekspositsioon plasmas 50...70 aasta vanustel patsientidel annuse juures 100 mg kombinatsioonis lopinaviiriga või suuremate annuste juures ilma teiste proteaasi inhibiitoriteta on sarnane noortel täiskasvanutel täheldatuga.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ritonaviiri korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele (500 mg kaks korda päevas) ja kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega isikutele (Child Pugh' klassid A ja B, 400 mg kaks korda päevas) ei erinenud ritonaviiri saadavus pärast annuse normaliseerumist gruppide vahel oluliselt.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ritonaviiri farmakokineetikat hinnatud. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on aga ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens.

Lapsed

Ritonaviiri püsiseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega üle kahe aasta vanustel lastel, kes said 250 mg/m²...400 mg/m² ritonaviiri kaks korda päevas. Lastele 350...400 mg/m² ritonaviiri manustamisel kaks korda päevas saadud ritonaviiri kontsentratsioonid olid võrreldavad täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud näitajatega. Kõigis annusegruppides oli üle kahe aasta vanustel lastel ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) läbivalt ligikaudu 1,5 kuni 1,7 korda kiirem kui täiskasvanutel.

Ritonaviiri püsiseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega alla kahe aasta vanustel lastel, kes said ritonaviiri annuses 350 kuni 450 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selles uuringus olid ritonaviiri kontsentratsioonid väga varieeruvad ja pisut madalamad võrreldes täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud kontsentratsioonidega. Kõigis annusegruppides vähenes ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) vanuse kasvades ja keskmised väärtused olid 9,0 l/h/m² alla 3-kuustel lastel, 7,8 l/h/m² 3- kuni 6-kuustel lastel ja 4,4 l/h/m² lastel vanuses 6 kuni 24 kuud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes loomadega olid peamiseks sihtorganiteks maks, silma võrkkest, kilpnääre ja neerud. Maksamuutused hõlmasid maksarakke, sapiteid ning fagotsüüte ja sellega kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Võrkkesta pigmentepiteeli hüperplaasiat ja võrkkesta degeneratsiooni on täheldatud kõikides närilistega läbiviidud uuringutes, kuid mitte koerte puhul. Ultrastruktuuriliste uuringute põhjal võivad need võrkkesta muutused olla tekkinud sekundaarsena fosfolipidoosile. Kliinilistes uuringutes ei ole aga inimestel ilmnenud ravimist tingitud muutusi silmades. Kõik kilpnäärme muutused taandusid pärast ritonaviiri võtmise lõpetamist. Kliinilised uuringud inimestel pole näidanud kliiniliselt olulisi muutusi kilpnäärme talitluse testides. Neerumuutuste alla kuulusid neerutorukeste degeneratsioon, krooniline põletik ja proteiinuuria rottidel. Need arvatakse olevat seotud liigispetsiifilise spontaanse haigusega. Kliinilistes uuringutes ei ole samuti täheldatud kliiniliselt olulisi neeruhäireid.

Arengutoksilisus, mida täheldati rottidel (embrüoletaalsus, vähenenud loote kehakaal ja hilinenud luustumine ning vistseraalsed muutused, sh hilinenud munandite laskumine), esines peamiselt

emasloomale toksiliste annuste juures. Arengutoksilisus, mida täheldati küülikutel (embrüoletaalsus, vähenenud pesakonna suurus ja vähenenud loote kaal), esines emasloomale toksiliste annuste juures.

Ritonaviiri ei peetud mutageenseks ega klastogeenseks *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, sh Ames'i bakteriaalne pöördmutatsiooni uuring *S. typhimurium* ja *E. coli* mikroobidel, hiire lümfoomi uuring, hiire mikronukleuse test ja kromosomaalse aberratsiooni test inimese lümfotsüütidel.

Pikaajalised kartsinogeensuse uuringud ritonaviiriga hiirtel ja rottidel näitasid tumorogeenset toimet, mis on spetsiifiline nendele liikidel ja mida ei peeta inimeste puhul oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett:

Kopovidoon

Sorbitaanlauraat

Kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerkate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogoolid

Hüdroksüpropüültselluloos

Talk

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Norvir tabletid on pakendatud valgetesse kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelitesse, millel on polüpropüleenist kork.

Norvir tabletid on saadaval kolmes pakendi suuruses:

- 1 pudel 30 tabletiga
- 1 pudel 60 tabletiga
- Hulgipakend, milles on 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30 tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/96/016/005-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. august 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid ja suukaudse suspensiooni pulber

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Saksamaa

Suukaudse suspensiooni pulber

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim. (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

NORVIR SUUKAUDSE SUSPENSIOONI PULBER - Karbis on 30 kotikest. Iga kotike sisaldab 100 mg ritonaviiri

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg suukaudse suspensiooni pulber
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber - 30 kotikest
Karbis on ka 1 segamistass ja 2 suukaudset annustamissüstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/96/016/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE'I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Norvir 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

NORVIR SUUKAUDSE SUSPENSIOONI PULBER - Tekst kotikesel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Norvir 100 mg suukaudse suspensiooni pulber
ritonavirum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

NORVIR ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID – Karp, koos *blue box*'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Norvir'i tablette tuleb võtta koos toiduga.
Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Lastekindel kork

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE'I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Norvir 100 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

NORVIR ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID - pudeli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE'I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

NORVIR ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID - hulgipakend, milles on 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti, koos *blue box*'iga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Norvir'i tablette tuleb võtta koos toiduga.
Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Lastekindel kork

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/96/016/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Norvir 100 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**NORVIR ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID, PUDELI ETIKETI TEKST – 3
PUDELIT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/96/016/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE'I KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Norvir 100 mg suukaudse suspensiooni pulber

Ritonaviir (*ritonavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Norvir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Norvir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Norvir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Norvir ja milleks seda kasutatakse

Norvir sisaldab toimeainet ritonaviir. Norvir on proteaasi inhibiitor, mida kasutatakse HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks. Norvir'i kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega (retrovirusvastased ravimid) teie HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks. Arst vestleb teiega ning selgitab ravimite kombinatsiooni, mis sobib teile kõige paremini.

Norvir'i kasutatakse 2-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel, kellel on HIV infektsioon – viirus, mis põhjustab AIDSi.

2. Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt

Ärge võtke Norvir'i

- kui olete ritonaviiri või Norvir'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket maksahaigust.
- kui te võtate hetkel mõnda järgnevatest ravimitest:
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita);
 - amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin (kasutatakse südamerütmi häirete raviks);
 - dihüdroergotamiin, ergotamiin (kasutatakse migreeni tüüpi peavalu raviks);
 - ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse sünnituse või aborti käigus tekkinud ülemäärase verejooksu korral);
 - klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, triasolaam või suukaudne midasolaam (kasutatakse uinumise soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks);
 - klosapiin, pimosiid (kasutatakse ebanormaalsete mõtete või tunnete raviks);
 - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
 - lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
 - ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
 - petidiin, piroksikaam, propoksüfeen (kasutatakse valu vaigistamiseks);
 - tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
 - rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ärahoidmiseks/raviks)*;

- vorikonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)*;
- simvastatiin, lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
- alfusosiin (kasutatakse suurenenud eesnäärme raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- sildenafil, kui te põete kopsuhaigust, nn pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis teeb hingamise raskeks. Ilma selle haiguseta patsiendid võivad kasutada sildenafili arsti järelevalve all impotentsuse raviks (erektsioonihäired) (vt lõik „**Muud ravimid ja Norvir**”);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on probleeme neerude ja/või maksaga (vt lõik „**Muud ravimid ja Norvir**”);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad tooted, sest need võivad häirida Norvir'i toimet. Liht-naistepuna esineb tihti taimsetes preparaatides, mis on käsimüügis.

* Teie arst võib soovitada teil võtta rifabutiini või vorikonasooli koos Norvir'i tugevdava (madalama) annusega, kuid Norvir'i täisannust ei tohi koos nende ravimitega manustada.

Kui te võtate hetkel mõnda nendest ravimitest, küsige arstilt nõu, kuidas see ravim asendada Norvir-ravi ajaks mõne muu ravimiga.

Lugege ka ravimite nimekirja lõigu „Muud ravimid ja Norvir“, erilist ettevaatust nõudva kasutamise kohta koos teiste ravimitega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Norvir'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

Oluline informatsioon

- Kui Norvir'i kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega, on oluline, et te loeksite hoolikalt ka teiste ravimite infolehti. Nendes infolehtedes võib olla lisainformatsiooni juhtude kohta, kui Norvir'i kasutamist tuleb vältida. Kui teil on lisaküsimusi Norvir'i (ritonaviiri) või teiste teile määratud ravimite kohta, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Norvir ei ravi terveks HIV infektsioonist või AIDSist.
- Inimestel, kes võtavad Norvir'i võivad siiski ilmned teiste haiguste nähud, mida seostatakse HIV iinfektsiooni või AIDSiga. Seetõttu on oluline, et jääksite Norvir'i ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.

Rääkige oma arstile, kui teil on praegu/on olnud:

- **Maksahaigus.**
- **B- või C-hepatiit** ning teid ravitakse retroviirusvastaste ravimite kombinatsiooniga, sest teil on suurem risk raskete või potentsiaalselt eluohtlike toimete tekkeks, tulenevalt toimest maksale. Regulaarsete vereanalüüside tegemine võib olla vajalik, kontrollimaks kas teie maks töötab korralikult.
- **Hemofiilia**, sest on teatatud verejooksude sagenemisest patsientidel, kes võtavad seda tüüpi ravimeid (proteaasi inhibiitorid). Nende verejooksude põhjus ei ole teada. Verejooksude kontrollimiseks võib olla vajalik täiendava verehüübimist soodustava ravimi (verehüübimisfaktori VIII) manustamine.
- **Erektsioonihäired**, sest erektsioonihäirete raviks kasutatavad ravimid võivad põhjustada hüpotensiooni ja pikenenud erektsiooniaega.
- **Suhkurtõbi**, sest on teatatud suhkurtõve ägenemisest või esmakordselt avaldumisest mõnedel proteaasi inhibiitorid võtvatel patsientidel.
- **Neeruhaigus**, sest teie arstil võib olla vaja kontrollida teie teiste ravimite annuseid (nagu nt proteaasi inhibiitorid).

Rääkige oma arstile, kui teil esineb:

- **Kõhulahtisus või oksendamine**, mis ei möödu (püsiv), sest see võib vähendada manustatavate ravimite toimet.
- **Iiveldus, oksendamine või kõhuvalu**, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) sümptomid. Mõnedel Norvir-ravi saavatel patsientidel võivad tekkida tõsised kõhunäärme seotud probleemid. Pöörduge oma arsti poole niipea kui võimalik, kui see kehtib teie puhul.
- **Infektsiooni sümptomid** – informeerige oma arsti niipea kui võimalik. Mõnedel kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kes alustavad HIV-vastast ravi võivad tekkida varem läbi põetud infektsioonide sümptomid, isegi kui patsient ei olnud põetud infektsiooni olemasolust teadlik. Arvatakse, et see juhtub, sest organismi immuunvastus paraneb, võimaldades organismil võidelda nende infektsioonidega. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis esineb kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedagi palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihaskõrvaltoimed, käte ja jalgade algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **Liigeste jäikus ja valulikkus** (eriti puusas, põlvedes ja õlgades) ja liikumisraskused, rääkige sellest oma arstile, sest see võib olla probleemi näht, mis võib hävitada teie luud (osteonekroos). Mõnedel patsientidel, kes võtavad retroviirusvastaseid ravimeid, võib selline seisund tekkida.
- **Lihaskõrvaltoimed**, lihaste **hellus** või **nõrkus**, eriti kombinatsioonis retroviirusvastase raviga proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidi analoogidega. Harvadel juhtudel on need lihaskõrvaltoimed olnud tõsised (vt lõik 4 **Võimalikud kõrvaltoimed**).
- **Pearinglus, joobnud tunne, minestushood või ebanormaalne südamerütm**. Mõned Norvir'i võtavad patsiendid võivad kogeda muutusi elektrokardiogrammis (EKG). Rääkige oma arstile, kui teil on südame kahjustus või juhtivushäire.
- Kui teil on mingeid teisi terviseprobleeme, rääkige nendest oma arstiga nii kiiresti kui võimalik.

Lapsed ja noorukid

Norvir ei ole alla 2-aastastele lastele soovitatav.

Muud ravimid ja Norvir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõningaid ravimeid ei tohi Norvir'iga koos mingil juhul võtta. Need on välja toodud ülal lõigus 2, „Ärge võtke Norvir'i“. Mõningaid teisi ravimeid võib koos Norvir'iga kasutada ainult teatud juhtudel, nagu kirjeldatud allpool.

Järgnevad hoiatused kehtivad, kui Norvir'i võetakse täisannusena. Siiski võivad need hoiatused kehtida ka siis, kui Norvir'i võetakse madalamas annuses koos teiste ravimitega (toime tugevdajana).

Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda alltoodud ravimitest, sest vajalik on eriline ettevaatus

- **Sildenafil või tadalafil** impotentsuse raviks (erektsioonihäired). Võib osutada vajalikuks vähendada nende ravimite annust ja/või manustamissagedust, et vältida hüpotensiooni teket ja pikenenud erektsiooniaega. Ärge võtke Norvir'i sildenafiliga, kui teil on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (vt ka lõik 2 **Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt**). Rääkige oma arstile, kui te võtate tadalafilit pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks.
- **Kolhitsiin** (podagra ravim), sest Norvir'i toime võib suurendada selle ravimi sisaldust veres. Kui teil on probleeme neerude ja/või maksaga, ei tohi te võtta Norvir'i koos kolhitsiiniga (vt ka „Ärge võtke Norvir'i“ eespool).

- **Digoksiin** (südameravim). Teie arst võib digoksiini annust kohandada ning teid jälgida, kui te võtate nii Norvir'i kui digoksiini südameprobleemide vältimiseks.
- **Hormonaalsed kontratseptiivid**, mis sisaldavad etüüülöstradioli, sest Norvir võib nende ravimite toimet vähendada. Soovitav on nende asemel kasutada kondoomi või mõnda muud mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Teil võib esineda ebaregulaarset emaka veritsust kui te võtate seda tüüpi hormonaalset rasestumisvastast ravimit koos Norvir'iga.
- **Atorvastatiin või rosuvastatiin** (kõrge kolesteroolitaseme raviks), sest Norvir võib tõsta nende ravimite plasmataset. Rääkige oma arstiga, enne kui te võtate kolesteroolisisaldust langetavaid ravimeid koos Norvir'iga (vt ka „Ärge võtke Norvir'i“ ülalpool).
- **Steroidid** (nt deksametasoon, flutikasoonpropionaat, prednisoloon, triamtsinoloon), sest Norvir võib tõsta nende ravimite plasmataset, mis võib põhjustada Cushing'i sündroomi teket (ümar nägu) ja vähendada hormoon kortisooli teket. Teie arst võib vähendada steroidi annust või kontrollida teil kõrvaltoimete esinemist tihedamini.
- **Trasodoon** (depressiooniravim), sest kõrvaltoimed nagu iiveldus, peapööritus, madal vererõhk ja minestamine võivad tekkida, kui ravimit manustatakse koos Norvir'iga.
- **Rifampitsiin ja sakvinaaviir** (kasutatakse vastavalt tuberkuloosi ja HIVi raviks), sest Norvir'iga koosmanustamisel võib tekkida tõsine maksakahjustus.
- **Bosentaan, riotsiguaat** (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks), sest Norvir võib tõsta selle ravimi taset veres.

Mõningaid ravimeid ei tohi koos Norvir'iga kasutada seetõttu, et nende toimed võivad samaaegselt manustamisel tugevneda või nõrgeneda. Mõningatel juhtudel peab teie arst tegema teatud uuringuid, muutma ravimi annust või teid regulaarselt jälgima. Seetõttu peaksite informeerima oma arsti, kui te kasutate mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimeid või taimseid preparaate, kuid eriti oluline on arstile öelda, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- amfetamiin või amfetamiini derivaadid;
- antibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ained (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, dasatiniib, ibrutiniib, nilotiniib, venetoklaks, vinkristiin, vinblastiin);
- vereliistakute väikese arvu raviks kasutatavad ravimid (nt fostamatiiniib);
- antikoagulandid (nt rivaroksabaan, vorapaksaar, varfariin);
- antidepressandid (nt amitriptüliin, desipramiin, fluoksetiin, imipramiin, nefasodoon, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon);
- seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- antihistamiinikumid (nt loratadiin, feksofenadiin);
- retroviirusvastased ravimid, sh HIV-proteaasi inhibiitorid (amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir, tipranaviir), mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (delavirdiin, efavirens, nevirapiin) ja muud (didanosiin, maravirok, raltegraviir, zidovudiin);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin ja delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir ja simepreviir);
- ärevusevastane ravim buspiroon;
- astmaravim teofülliin, salmeterool;
- atovakuoon, ravim mida kasutatakse teatud tüüpi pneumoonia ja malaaria raviks;
- buprenorfiin, ravim mida kasutatakse kroonilise valu raviks;
- bupropioon, ravim mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks;
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, divalproeks, lamotrigiin, fenütoin);
- südameravimid (nt disopüramiid, meksiletiin ja kaltsiumikanali antagonistid nagu amlodipiin, diltiaseem ja nifedipiin);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus, everoliimus);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- morfiin ja morfiini sarnased ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks (nt metadoon, fentanüül);
- uinutid (nt alprasolaam, zolpideem) ja samuti süstitav midasolaam;
- rahustid (nt haloperidool, risperidoon, tioridasiin);

- kolhitsiin, podagra ravim.

On mõningaid ravimeid, mida te ei tohi koos Norvir'iga üldse kasutada. Need ravimid on loetletud eelpool lõigu 2 alapunktis „Ärge võtke Norvir'i“.

Norvir koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ritonaviiri (Norvir'i toimeaine) kasutamise kohta raseduse ajal on rohkesti teavet. Üldiselt on teada, et rasedatel, kes manustasid ritonaviiri pärast kolmandat raseduskuud madalamas annuses (toime tugevdaja) koos teiste proteaasi inhibiitoritega, ei põhjustanud Norvir sünnidefektide sagenemist üldpopulatsiooniga võrreldes.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Norvir võib tekitada peapööritust. Kui te olete mõjutatud, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

3. Kuidas Norvir'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võtke seda ravimit üks või kaks korda iga päev koos toiduga.

100 mg ja selle kordsetele (100, 200, 300, 400, 500 või 600 mg) vastava annuse puhul valage kõigi kotikeste sisu pehmele toidule (õunakaste või vanillipuding) või segage vähese koguse vedelikuga (vesi, piimakakao või laste piimasegu) ning sööge kõik ära.

Annuste puhul, mis on väiksemad kui 100 mg või jäävad 100 mg-kordsete koguste vahepeale, tuleb kogu kotikese sisu segada veega ja seejärel mõõta suukaudse annustamissüstlaga välja täpne kogus milliliitrites, mille arst on teile määranud.

Kui ravimit manustatakse toitmissondi kaudu, järgige juhiseid lõigus „Kuidas ma mõõdan õige koguse suukaudse suspensiooni pulbrit, kui see on segatud vedelikuga?“ **Kasutage ravimi segamiseks vett ning järgige juhiseid, mis kehtivad toitmissondi kaudu ravimite manustamisel.**

Norvir'i soovitatakse manustada järgmistes annustes:

- kui Norvir'i kasutatakse selleks, et tugevdada teiste HIV-vastaste ravimite toimet, on täiskasvanutel tüüpiliseks annuseks 1 või 2 kotikest üks või kaks korda ööpäevas. Täpsema annustamist puudutava informatsiooni (sh annustamine lastele) saamiseks tuleb lugeda ka Norvir'iga samaaegselt manustatava HIV-vastase ravimi pakendi infolehte.
- kui arst määrab teile ravimit täisannuses, võivad täiskasvanud ravi alustada annusega 3 kotikest hommikul ja 3 kotikest 12 tunni möödudes, suurendades annust 14 päeva jooksul järk-järgult

täisannuseni 6 kotikest kaks korda ööpäevas. Lapsed (2...12-aastased) alustavad väiksemast annusest ja seda tõstetakse kuni nende kehapindalale vastava maksimaalse annuseni.

Arst annab teile nõu, millist annust võtta.

Norvir'i tuleb võtta HIV kontrolli all hoidmiseks iga päev, olenemata enesetunde paranemisest. Kui te ei saa kõrvaltoimete tõttu Norvir'i võtta, informeerige sellest viivitamatult arsti. Kõhulahtisuse episoodide ajal võib arst pidada vajalikuks täiendavat jälgimist.

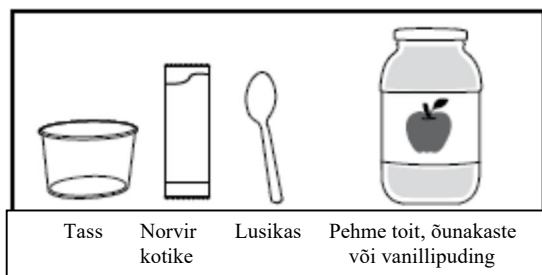
Hoidke enda käes alati piisavalt Norvir'i varusid, et ravim ei lõpeks otsa. Kui te lähete reisile või jääte haiglaravile, kontrollige, et teil on piisavalt Norvir'i kuni uue koguse saamiseni.

Norvir suukaudse suspensiooni pulbril on aeglaselt mööduv järelmaitse. Järelmaitset aitab leevendada, kui kohe pärast ravimi võtmist süüa maapähklivõid, pähklisokolaadivõiet või mustsõstrasiirupit.

Korraga valmistage ette ainult üks annus, võttes selleks õige arvu kotikesi. Kui segate pulbri toidu või vedelikuga, siis tuleb kogu annus kindlasti ära süüa 2 tunni jooksul. Ärge segage Norvir'i millegi muuga, kui pole enne arsti või apteekriga nõu pidanud.

Kuidas ma mõõdan õige koguse suukaudse suspensiooni pulbrit, kui see on segatud toiduga (terve kotikese sisu)?

Järgige järgmisi juhiseid:



Joonis 1

Punkt 1. Enne Norvir'i annuse kokkusegamist pange valmis järgmised asjad: (vt joonis 1).

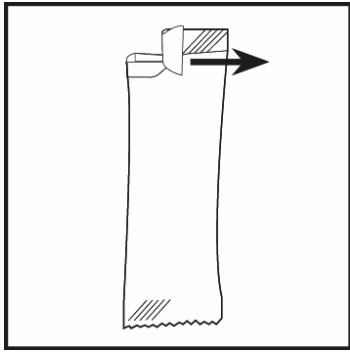
Punkt 2. Kontrollige retseptilt, mitu kotikest arst teil käskis võtta; vajadusel helistage oma arstile või apteekrile.

Punkt 3. Enne segamistassi esmakordset kasutamist peske tassi sooja vee ja nõudepesuvahendiga. Loputage ja laske õhu käes kuivada.



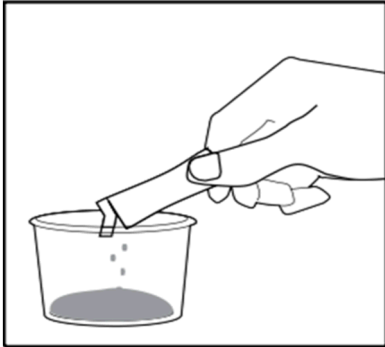
Joonis 2

Punkt 4. Pange tassi väike kogus pehmet toitu (õunakaste või vanillipuding) (vt joonis 2).



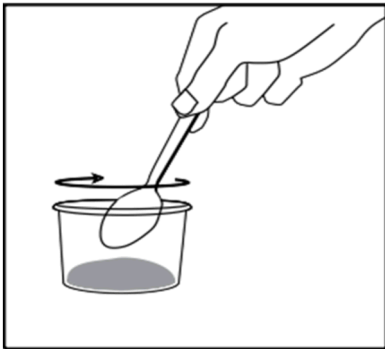
Joonis 3

Punkt 5. Rebige kotike lahti (vt joonis 3).



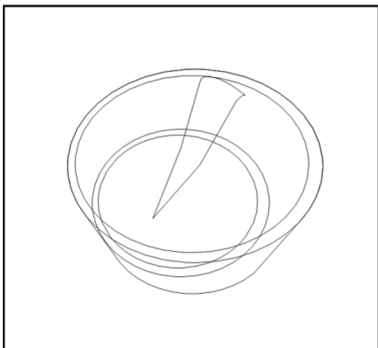
Joonis 4

Punkt 6. Valage KOGU pulber kotikesest toidule (vt joonis 4).



Joonis 5

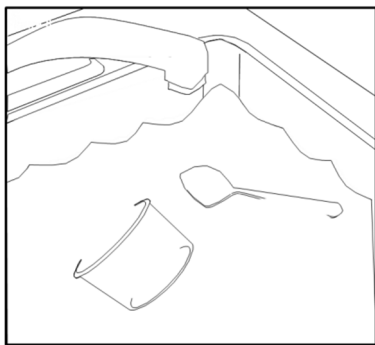
Punkt 7. Segage hoolikalt (vt joonis 5).



Joonis 6

Punkt 8. Toidu serveerimine patsiendile.

Punkt 9. KOGU etteantud toit tuleb ära süüa (vt joonis 6). Kui **pulbrijääke** jääb järele, tuleb lisada veel mõned lusikatäied toitu ja patsient peab selle ära sööma. *Kasutada 2 tunni jooksul.*

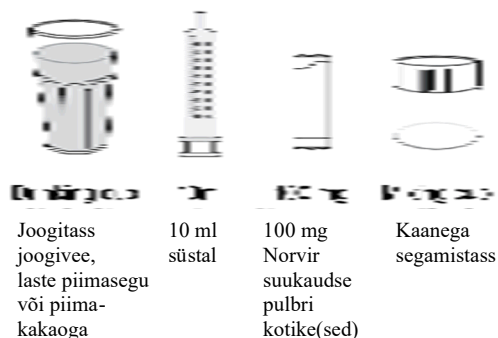


Joonis 7

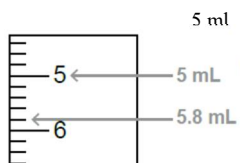
Punkt 10. Visake tühi kotike prügikasti. Peske ja kuivatage toidu ettevalmistamise koht. Peske kohe lusikas ja tass sooja vee ja nõudepesuvahendiga (vt joonis 7). Loputage ja jätke õhu kätte kuivama.

Kuidas ma mõõdan õige koguse suukaudse suspensiooni pulbrit, kui see on segatud vedelikuga?

Järgige järgmisi juhiseid:



Joonis 1



Mida te vajate

Enne Norvir'i annuse kokkusegamist pange valmis asjad, mis on näidatud joonisel 1.

Võimalik, et teil on iga annuse jaoks tarvis rohkem kui 1 kotikest. Kui te ei mäleta täpselt, siis kontrollige ravimi etiketilt või helistage oma arstile või apteekrile. Juhul kui teil on vaja rohkem kui 1 kotikest, korrake kõiki tegevusi iga kotikesega.

Süstla kasutamine

Enne esmakordset annustamisüstla kasutamist tuleb see sooja vee ja nõudepesuvahendiga puhtaks pesta. Loputage ja laske õhu käes kuivada.

Skaala lugemine

- Milliliitrid (ml) on tähistatud numbritega pikemate kriipsude kõrval.
- Lühemad kriipsud numbritel vahel on 0,2 ml vahedega.

Kontrollige süstalt iga kord enne kasutamist

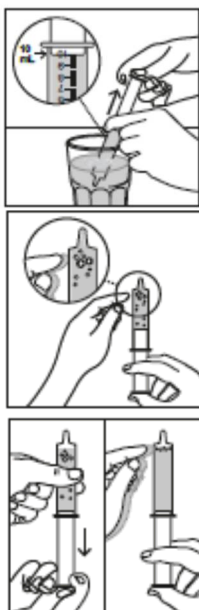
Te peate võtma uue süstla:

- kui süstalt ei saa enam puhtaks
- kui skaala ei ole enam loetav
- kui kolb ei liigu
- kui süstal on katki või tilgub läbi.

Punkt 1. Täitke süstal

- Lükake kolb lõpuni süstlasse.
- Pistke süstla ots vedeliku sisse.

Joonis 2

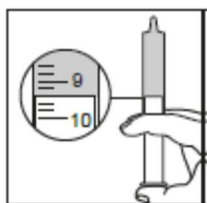


c. Tõmmake aeglaselt kolbi tagasi kuni süstlal oleva 10 ml märgini (vt joonis 2).

Punkt 2. Väljutage süstla otsast kõik õhumullid

- Hoidke süstalt käes ots ülespoole.
- Koputage teise käe sõrmega süstlale, nii liiguvad kõik mullikesed üles süstla otsa juurde.
- Tõmmake kolbi allapoole. Ettevaatust - ärge tõmmake kolbi süstlast välja.
- Koputage veelkord süstlat. See lõhub mullikesed väiksemaks ning kõik mullikesed liiguvad üles süstla otsa juurde (vt joonis 3).

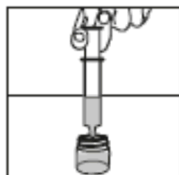
Joonis 3



Punkt 3. Mõõtke välja vajalik vedeliku kogus

- Hoidke süstalt otsaga üles.
- Lükake kolbi aeglaselt üles, kuni kolvi ots on 9,4 ml joonel - sedasi on kõik õhumullid süstlast väljutatud (vt joonis 4).

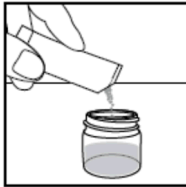
Joonis 4



Punkt 4. Tühjendage süstal

- Suruge kolviga aeglaselt vedelik süstlast välja segamistassi (vt joonis 5).

Joonis 5



Joonis 6

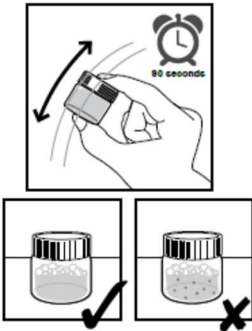
Punkt 5. Valage pulber tassi

- Rebige kotike lahti.
- Valage kogu pulber segamistassi.
- Kontrollige, kas kotike on tühi.

Ettevaatust - ärge puistake pulbrit segamistassist mööda (vt joonis 6).

Punkt 6. Segage pulber vedelikuga

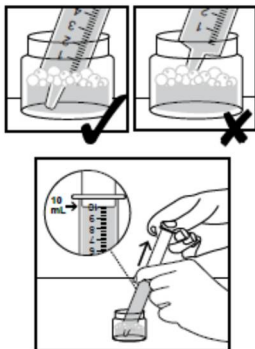
- Keerake kaas korralikult kinni ja loksutage tassi tugevalt vähemalt 90 sekundit, kuni kõik tükid on segunenud.
- Kontrollige, et suspensioonis ei oleks tükke. Tükkide olemasolul jätkake loksutamist, kuni kõik on segunenud.
- Vedelik võib olla hägune - see on lubatud.
- Jätke vedelik 10 minutiks seisma, nii et enamik õhumulle on kadunud.
- Võimalik, et vedeliku pinnal on mõned väiksed mullid - ka see on normaalne (vt joonis 7).



Joonis 7

Punkt 7. Täitke süstal

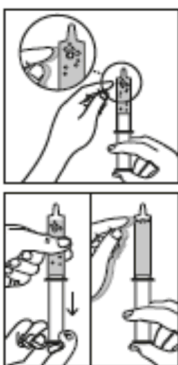
- Lükake kolb lõpuni süstlasse.
- Pistke süstla ots segamistassi põhja.
- Tõmmake kolbi aeglaselt süstlast välja kuni 10 ml märgiseni - olge ettevaatlik, et süstlasse ei satuks õhumulle (vt joonis 8).



Joonis 8

Punkt 8. Väljutage kõik õhumullid

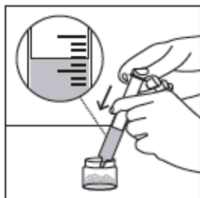
- Hoidke süstalt käes ots ülespoole.
- Koputage teise käe sõrmega süstlale, nii liiguvad kõik mullikesed üles süstla otsa juurde.
- Tõmmake kolbi allapoole. Ettevaatust - ärge tõmmake kolbi süstlast välja.
- Koputage veelkord süstlale. See lõhub mullikesed väiksemaks ning kõik mullikesed liiguvad üles süstla otsa juurde (vt joonis 9).
- Lükake kolbi aeglaselt edasi, kuni süstla otsa ilmub vedelik.
- Kui süstlas on mõni suur õhumull, tühjendage süstal taas segamistassi ja alustage uuesti alates punktist 7.



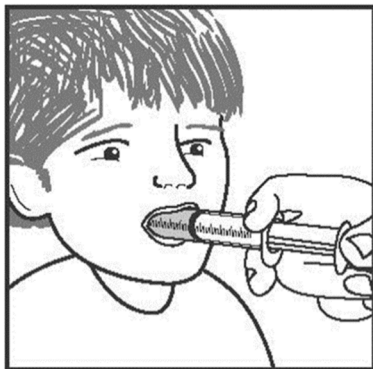
Joonis 9

Punkt 9. Mõõtke välja annus

- Kontrollige ravimikarbilt, kui suur on teie annus milliliitrites. Kui te ei ole päris kindel, helistage oma arstile või apteekrile.



Joonis 10



Joonis 11

- b. Suunake süstla ots segamistassi ja lükake aeglaselt kolbi edasi, kuni jõuate õige ml-tähiseni, mis vastab teie annusele (vt joonis 10).
- c. Kui lükkasite välja liiga palju vedelikku, alustage uuesti alates punktist 7. Ettevaatust - ärge tilgutage vedelikku segamistassist mööda.

Punkt 10. Andke ravim patsiendile

- a. Toetage süstla ots patsiendi suus vastu põse sisepinda.
- b. Lükake aeglaselt kolb lõpuni, et manustada kogu annus (vt joonis 11).
- c. Patsiendile tuleb kogu annus ära anda 2 tunni jooksul pärast kotikese avamist.

Punkt 11. (Vajadusel)

Kui teil on tarvis rohkem kui ühte kotikest, korrake kogu tegevust algusest peale.

Punkt 12. Kui olete lõpetanud

- a. Visake tühi kotike ja kogu segamistassi alles jäänud ravim prügikotti.
- b. Tõmmake kolb süstlast välja.
- c. Peske käsitsi sooja vee ja nõudepesuvahendiga süstal, kolb, segamistass ja tassi kaas. Loputage veega ja jätke õhu kätte kuivama. Ärge peske neid nõudepesumasinas.
- d. Peske ja kuivatage koht, kus te ravimit segasite.

Kui te võtate Norvir'i rohkem kui ette nähtud

Tuimus, kihelus või torkimistunne võivad esineda, kui te olete võtnud liiga palju Norvir'i. Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem Norvir'i, pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Norvir'i võtta

Kui te unustate ühe annuse võtmata, võtke see nii kiiresti kui võimalik. Kui on juba aeg järgmise annuse võtmiseks, võtke ainult see annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Norvir'i võtmise

Ärge lõpetage Norvir'i võtmist ilma arstiga konsulteerimata, isegi kui tunnete ennast paremini. Norvir'i võtmine vastavalt soovitudele annab teile parima võimaluse ravimresistentsuse edasi lükkamiseks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka Norvir põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Samuti sõltuvad Norvir'i kõrvaltoimed teistest samaaegselt manustatavatest retroviirusvastastest ravimitest. Seetõttu on oluline tähelepanelikult lugeda kõrvaltoimeid puudutavat lõiku ka samaaegselt manustatavate ravimite infolehtedest.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- üla- või alakõhuvalu
- oksendamine
- kõhulahtisus (mis võib olla raske)
- iiveldus
- nahaõhetus, kuumatunne
- peavalu
- pearinglus
- kurguvalu
- köha
- maoärritus või seedehäire
- kihelus või tuimus kätes, jalgades või huultel ja suu ümbruses
- väsimuse/nõrkuse tunne
- halb maitse suus
- närvikahjustus, mis võib põhjustada nõrkust ja valu
- sügelus
- nahalööve
- liigese- ja seljavalu

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- allergilised reaktsioonid, sh nahalööbed (võimalikud on punetus, kublad, kihelus), naha ja teiste kudede raske turse
- unehäired (insomnia)
- ärevus
- kolesterooli taseme tõus
- triglütseriidide taseme tõus
- podagra
- mao veritsus
- maksapõletik ja naha või silmavalgete kollasus
- uriini koguse suurenemine
- neerufunktsiooni langus
- krambid (hood)
- madal vereliistakute tase
- janu (veetustumine)
- ebanormaalselt vererohke menstruatsioon
- kõhugaasid
- isukaotus
- haavandid suus
- lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus
- palavik
- kaalukaotus
- muutused laboratoorsete testide tulemustes: muutused veretestide tulemustes (sh vere keemiline koostis ja vererakkude arv)
- segasus
- keskendumisraskus
- minestamine
- hägune nägemine
- käte ja jalgade turse
- kõrge vererõhk
- madal vererõhk ja minestustunne
- püstitõusmisel
- külmad käed ja jalad
- akne

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- südameatakk
- suhkurtõbi
- neerupuudulikkus

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st

- raske või eluohtlik villidega nahareaktsioon (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk)
- kõrge veresuhkru tase

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid.

Rääkige oma arstiga, kui teil iiveldab, oksendate või teil on kõhuvalu, sest need võivad olla põletikulise pankrease sümptomid. Samuti rääkige oma arstile, kui teil esineb liigesjäikus või -valu (eriti puusas, põlvedes või õlgades) ning samuti liikumisraskused, sest need võivad olla osteonekroosi nähud. Vt ka lõik 2 „**Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt.**”

A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on käesoleva ravimi või teiste proteaasi inhibiitorite võtmise ajal teatatud verejooksude sagenemisest. Sellisel juhul pöörduge otsekohe oma arsti poole.

Norvir'i võtnud patsientidel on kirjeldatud maksatalitluse näitajate muutusi, maksapõletikku (hepatiit) ja harvadel juhtudel nahakollasust. Mõnedel patsientidel esines lisaks teisi haigusi ja nad võtsid teisi ravimeid. Maksahaiguse või maksapõletikuga patsientidel võib maksahaigus süveneda.

Teatatud on lihasvalust, lihaste hellusest või nõrkusest, eelkõige kolesteroolitaset alandavate ravimite võtmisel koos retroviirusvastaste ravimitega, sh proteaasi inhibiitorid ja nukleosiidi analoogid. Harvadel juhtudel on lihasekahjustused osutunud tõsiseks (rabdomüolüüs). Teadmata põhjusega või pideva lihasvalu, -helluse, -nõrkuse või -krampide esinemisel lõpetage ravimi võtmine ning kontakteeruge oma arstiga niipea kui võimalik või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Pöörduge oma arsti poole niipea kui võimalik, kui teil tekivad pärast Norvir'i võtmist allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud nagu lööve, nõgestõbi või hingamisraskused.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või erakorralise meditsiini osakonnaga, hädaolukorra puhul otsige koheselt meditsiinilist abi.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Norvir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Norvir suukaudse suspensiooni pulbrit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kotikesel ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Norvir suukaudse suspensiooni pulbrit tuleb hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pulber ei ole beež/kahvatukollane kuni kollane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Norvir sisaldab

- Toimeaine on ritonaviir. Üks Norvir'i kotike sisaldab 100 mg ritonaviiri.
- Teised koostisosad on kopovidoon, sorbitanlauraat, veevaba kolloidne ränidioksiid.

Kuidas Norvir välja näeb ja pakendi sisu

Norvir suukaudse suspensiooni pulber on saadaval kotikestes, mis sisaldavad 100 mg ritonaviiri. Karbis on 30 kotikest ja 1 segamistass ning 2 suukaudset annustamissüstalt.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Norvir on saadaval ka 100 mg ritonaviiri sisaldavate õhukese polümeerikattega tablettidena.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Saksamaa

Tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen,
Saksamaa

AbbVie Logistics B.V.,
Zuiderzeelaan 53,
8017 JV Zwolle,
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 72 78

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Norvir 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ritonaviir (*ritonavirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Norvir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Norvir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Norvir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Norvir ja milleks seda kasutatakse

Norvir sisaldab toimeainet ritonaviir. Norvir on proteaasi inhibiitor, mida kasutatakse HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks. Norvir'i kasutatakse kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega (retrovirusvastased ravimid) teie HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks. Arst vestleb teiega ning selgitab ravimite kombinatsiooni, mis sobib teile kõige paremini.

Norvir'i kasutatakse 2-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel, kellel on HIV infektsioon – viirus, mis põhjustab AIDSi.

2. Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt

Ärge võtke Norvir'i

- kui olete ritonaviiri või Norvir'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te põete rasket maksahaigust.
- kui te võtate hetkel mõnda järgnevatest ravimitest:
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita);
 - amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin (kasutatakse südamerütmi häirete raviks);
 - dihüdroergotamiin, ergotamiin (kasutatakse migreeni tüüpi peavalu raviks);
 - ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse sünnituse või aborti käigus tekkinud ülemäärase verejooksu korral);
 - klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, triasolaam või suukaudne midasolaam (kasutatakse uinumise soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks);
 - klosapiin, pimosiid (kasutatakse ebanormaalsete mõtete või tunnete raviks);
 - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
 - lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
 - ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
 - petidiin, piroksikaam, propoksüfeen (kasutatakse valu vaigistamiseks);
 - tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
 - rifabutiin (kasutatakse teatud nakkuste ärahoidmiseks/raviks)*;

- vorikonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)*;
- simvastatiin, lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
- alfusosiin (kasutatakse suurenenud eesnäärme raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks);
- sildenafil, kui te põete kopsuhaigust, nn pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis teeb hingamise raskeks. Ilma selle haiguseta patsiendid võivad kasutada sildenafili arsti järeelvalve all impotentsuse raviks (erektsioonihäired) (vt lõik „**Muud ravimid ja Norvir**”);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on probleeme neerude ja/või maksaga (vt lõik „**Muud ravimid ja Norvir**”);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad tooted, sest need võivad häirida Norvir'i toimet. Liht-naistepuna esineb tihti taimsetes preparaatides, mis on käsimüügis.

* Teie arst võib soovitada teil võtta rifabutiini või vorikonasooli koos Norvir'i tugevdava (madalama) annusega, kuid Norvir'i täisannust ei tohi koos nende ravimitega manustada.

Kui te võtate hetkel mõnda nendest ravimitest, küsige arstilt nõu, kuidas see ravim asendada Norvir-ravi ajaks mõne muu ravimiga.

Lugege ka ravimite nimekirja lõigus „Muud ravimid ja Norvir“, erilist ettevaatust nõudva kasutamise kohta koos teiste ravimitega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Norvir'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

Oluline informatsioon

- Kui Norvir'i võetakse koos teiste retroviirusvastaste ravimitega, on oluline, et te loeksite hoolikalt ka nende teiste ravimite pakendi infolehti. Seal võib olla lisainformatsiooni olukordade kohta, kus Norvir'i kasutamist tuleb vältida. Kui teil on lisaküsimusi Norvir'i (ritonaviir) või teiste teile määratud ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Norvir ei ravi terveks HIV infektsioonist või AIDSist.
- Inimestel, kes võtavad Norvir'i võivad siiski ilmned teiste haiguste nähud, mida seostatakse HIV infektsiooni või AIDSiga. Seetõttu on oluline, et jääksite Norvir'i ravi ajaks oma arsti järeelvalve alla.

Rääkige oma arstile, kui teil on praegu/on olnud:

- **Maksahaigus.**
- **B- või C-hepatiit**, ning teid ravitakse retroviirusvastaste ravimite kombinatsiooniga, sest teil on suurem risk raskete või potentsiaalselt eluohtlike toimete tekkeks, tulenevalt toimest maksale. Regulaarsete vereanalüüside tegemine võib olla vajalik, kontrollimaks kas teie maks töötab korralikult.
- **Hemofiilia**, sest on teatatud verejooksude sagenemisest patsientidel, kes võtavad seda tüüpi ravimeid (proteaasi inhibiitorid). Nende verejooksude põhjus ei ole teada. Verejooksude kontrollimiseks võib olla vajalik täiendava verehüübimist soodustava ravimi (verehüübimisfaktori VIII) manustamine.
- **Erektsioonihäired**, sest erektsioonihäirete raviks kasutatavad ravimid võivad põhjustada hüpotensiooni ja pikenenud erektsiooniaega.
- **Suhkurtõbi**, sest on teatatud suhkurtõve ägenemisest või esmakordsest avaldumisest mõnedel proteaasi inhibiitoreid võtvatel patsientidel.
- **Neeruhaigus**, sest teie arstil võib olla vaja kontrollida teie teiste ravimite annuseid (nt proteaasi inhibiitorid).

Rääkige oma arstile, kui teil esineb:

- **Kõhulahtisus või oksendamine**, mis ei möödu (püsiv), sest see võib vähendada manustatavate ravimite toimet.
- **Iiveldus, oksendamine või kõhuvalu**, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) sümptomid. Mõnedel Norvir-ravi saavatel patsientidel võivad tekkida tõsised kõhunäärme seotud probleemid. Pöörduge oma arsti poole niipea kui võimalik, kui see kehtib teie puhul.
- **Infektsiooni sümptomid** – informeerige oma arsti niipea kui võimalik. Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kes alustavad HIV-vastast ravi, võivad tekkida varem läbi põetud infektsioonide sümptomid, isegi kui patsient ei olnud põetud infektsiooni olemasolust teadlik. Arvatakse, et see juhtub, sest organismi immuunvastus paraneb, võimaldades organismil võidelda nende infektsioonidega. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis esineb kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda, kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedagi palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihaskõrvaltoimed, käte ja jalgade algav ning kehatahtsuse poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **Liigeste jäikus ja valulikkus** (eriti puusas, põlvedes ja õlgades) ja liikumisraskused, rääkige sellest oma arstile, sest see võib olla probleemi näht, mis võib hävitada teie luud (osteonekroos). Mõnedel patsientidel, kes võtavad retroviirusvastaseid ravimeid, võib selline seisund tekkida.
- **Lihaskõrvaltoimed**, lihaste **hellus** või **nõrkus**, eriti kombinatsioonis retroviirusvastase raviga proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidi analoogidega. Harvadel juhtudel on need lihaskõrvaltoimed olnud tõsised (vt lõik 4 **Võimalikud kõrvaltoimed**).
- **Pearinglus, joobnud tunne, minestushoosid või ebanormaalne südamerütm**. Mõned Norvir'i võtavad patsiendid võivad kogeda muutusi elektrokardiogrammis (EKG). Rääkige oma arstile, kui teil on südame kahjustus või juhtivushäire.
- Kui teil on mingeid teisi terviseprobleeme, rääkige nendest oma arstiga nii kiiresti kui võimalik.

Lapsed ja noorukid

Norvir'i ei soovitata kasutada noorematel kui 2-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Norvir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõningaid ravimeid ei tohi Norvir'iga koos mingil juhul võtta. Need on välja toodud ülal lõigus 2 „Ärge võtke Norvir'i”. Mõningaid teisi ravimeid võib koos Norvir'iga kasutada ainult teatud juhtudel, nagu kirjeldatud allpool.

Järgnevad hoiatused kehtivad, kui Norvir'i võetakse täisannusena. Siiski võivad need hoiatused kehtida ka siis, kui Norvir'i võetakse madalamas annuses koos teiste ravimitega (toime tugevdajana).

Rääkige oma arstile, kui te võtate mõnda alltoodud ravimitest, sest vajalik on eriline ettevaatus

- **Sildenafil või tadalafil** impotentsuse raviks (erektsioonihäired). Võib osutada vajalikuks vähendada nende ravimite annust ja/või manustamissagedust, et vältida hüpotensiooni teket ja pikenenud erektsiooniaega. Ärge võtke Norvir'i sildenafiliga, kui teil on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (vt ka lõik 2 „**Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt**”). Rääkige oma arstile, kui te võtate tadalafilit pulmonaalse hüpertensiooni raviks.
- **Kolhitsiin** (podagra ravim), sest Norvir'i toime võib suurendada selle ravimi sisaldust veres. Kui teil on probleeme neerude ja/või maksaga, ei tohi te võtta Norvir'i koos kolhitsiiniga (vt ka „Ärge võtke Norvir'i“ eespool).

- **Digoksiin** (südameravim). Teie arst võib digoksiini annust kohandada ning teid jälgida, kui te võtate nii Norvir'i kui digoksiini südameprobleemide vältimiseks.
- **Hormonaalsed kontratseptiivid**, mis sisaldavad etüüülöstradioli, sest Norvir võib nende ravimite toimet vähendada. Soovitatav on nende asemel kasutada kondoomi või mõnda muud mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Teil võib esineda ebaregulaarset emaka veritsust, kui te võtate seda tüüpi hormonaalset rasestumisvastast ravimit koos Norvir'iga.
- **Atorvastatiin või rosuvastatiin** (kõrge kolesteroolitaseme raviks), sest Norvir võib tõsta nende ravimite plasmataset. Rääkige oma arstiga, enne kui te võtate kolesteroolisisaldust langetavaid ravimeid koos Norvir'iga (vt ka „Ärge võtke Norvir'i” ülalpool).
- **Steroidid** (nt deksametasoon, flutikasoonpropionaat, prednisoloon, triamtsinoloon), sest Norvir võib tõsta nende ravimite plasmataset, mis võib põhjustada Cushing'i sündroomi teket (ümar nägu) ja vähendada hormoon kortisooli teket. Teie arst võib vähendada steroidi annust või kontrollida teil kõrvaltoimete esinemist tihedamini.
- **Trasodoon** (depressiooniravim), sest kõrvaltoimed nagu iiveldus, peapööritus, madal vererõhk ja minestamine võivad tekkida, kui ravimit manustatakse koos Norvir'iga.
- **Rifampitsiin ja sakvinaaviir** (kasutatakse vastavalt tuberkuloosi ja HIVi raviks), sest Norvir'iga koosmanustamisel võib tekkida tõsine maksakahjustus.
- **Bosentaan, riotsiguaat** (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks), sest Norvir võib tõsta selle ravimi taset veres.

Mõningaid ravimeid ei tohi koos Norvir'iga kasutada seetõttu, et nende toimed võivad samaaegsel manustamisel tugevneda või nõrgeneda. Mõningatel juhtudel peab teie arst tegema teatud uuringuid, muutma ravimi annust või teid regulaarselt jälgima. Seetõttu peaksite informeerima oma arsti, kui te kasutate mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud käsimüügiravimeid või taimseid preparaate, kuid eriti oluline on arstile öelda, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- amfetamiin või amfetamiini derivaadid;
- antibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ained (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, dasatiniib, ibrutiniib, nilotiniib, venetoklaks, vinkristiin, vinblastiin);
- vereliistakute väikese arvu raviks kasutatavad ravimid (nt fostamatiiniib);
- antikoagulandid (nt rivaroksabaan, vorapaksaar, varfariin);
- antidepressandid (nt amitriptüliin, desipramiin, fluoksetiin, imipramiin, nefasodoon, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin, trasodoon);
- seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- antihistamiinikumid (nt loratadiin, feksofenadiin);
- retroviirusvastased ravimid, sh HIV-proteaasi inhibiitorid (amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, indinaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir, tipranaviir), mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (delavirdiin, efavirens, nevirapiin) ja muud (didanosiin, maravirok, raltegraviir, zidovudiin);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin ja delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir ja simepreviir);
- ärevusevastane ravim buspiroon;
- astmaravim teofülliin, salmeterool;
- atovakuoon, ravim mida kasutatakse teatud tüüpi pneumoonia ja malaaria raviks;
- buprenorfiin, ravim mida kasutatakse kroonilise valu raviks;
- bupropioon, ravim mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks;
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, divalproeks, lamotrigiin, fenütoin);
- südameravimid (nt disopüramiid, meksiletiin ja kaltsiumikanali antagonistid nagu amlodipiin, diltiaseem ja nifedipiin);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus, everoliimus);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- morfiin ja morfiini sarnased ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks (nt metadoon, fentanüül);
- uinutid (nt alprasolaam, zolpideem) ja samuti süstitav midasolaam;
- rahustid (nt haloperidool, risperidoon, tioridasiin);

- kolhitsiin, podagra ravim.

On mõningaid ravimeid, mida te ei tohi koos Norvir'iga üldse kasutada. Need ravimid on loetletud eelpool lõigu 2 alapunktis „Ärge võtke Norvir'i”.

Norvir koos toidu ja joogiga

Norvir'i tablette peab võtma koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ritonaviiri (Norvir'i toimeaine) kasutamise kohta raseduse ajal on rohkesti teavet. Üldiselt on teada, et rasedatel, kes manustasid ritonaviiri pärast kolmandat raseduskuud madalamas annuses (toime tugevdaja) koos teiste proteaasi inhibiitoritega, ei põhjustanud Norvir sünnidefektide sagenemist üldpopulatsiooniga võrreldes.

HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Norvir võib tekitada peapööritust. Kui te olete mõjutatud, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Norvir sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Norvir'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võtke seda ravimit iga päev üks või kaks korda ööpäevas koos toiduga.

On oluline, et Norvir tabletid neelatakse tervelt ning neid ei närita, murta ega purustata.

Norvir'i soovitatakse manustada järgmistes annustes:

- Kui Norvir'i kasutatakse selleks, et tugevdada teatud teiste HIV-vastaste ravimite toimet, on täiskasvanutel tüüpiliseks annuseks 1 kuni 2 tabletti üks või kaks korda ööpäevas. Täpsema annustamist puudutava informatsiooni (sh annustamine lastele) saamiseks tuleb lugeda ka Norvir'iga samaaegselt manustatava HIV-vastase ravimi pakendi infolehte.
- Kui arst määrab teile ravimit täisannuses, võivad täiskasvanud ravi alustada annusega 3 tabletti hommikul ja 3 tabletti 12 tunni möödudes. Annust tõstetakse kuni 14 päeva jooksul järk-järgult täisannuseni 6 tabletti kaks korda ööpäevas (kokku 1200 mg ööpäevas). Lapsed (2...12-aastased) alustavad väiksemast annusest ja seda tõstetakse kuni nende kehapindalale vastava maksimaalse annuseni.

Arst annab teile nõu, millist annust võtta.

Norvir'i tuleb võtta HIV kontrolli all hoidmiseks iga päev, olenemata enesetunde paranemisest. Kui te ei saa kõrvaltoimete tõttu Norvir'i võtta, informeerige sellest viivitamatult arsti. Kõhulahtisuse episoodide ajal võib arst pidada vajalikuks täiendavat jälgimist.

Hoidke enda käes alati piisavalt Norvir'i varusid, et ravim ei lõpeks otsa. Kui te lähete reisile või jääte haiglaravile, kontrollige, et teil on piisavalt Norvir'i kuni uue koguse saamiseni.

Kui te võtate Norvir'i rohkem kui ette nähtud

Tuimus, kihelus või torkimistunne võivad esineda, kui te olete võtnud liiga palju Norvir'i. Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem Norvir'i, pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Norvir'i võtta

Kui te unustate ühe annuse võtmata, võtke see järelle nii kiiresti kui võimalik. Kui on juba aeg järgmise annuse võtmiseks, võtke ainult see annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Norvir'i võtmise

Isegi kui te tunnete ennast paremini, ärge lõpetage Norvir'i võtmist ilma arstiga konsulteerimata. Norvir'i võtmine vastavalt soovitudele annab teile parima võimaluse ravimiresistentsuse edasilükkamiseks.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka Norvir põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Samuti sõltuvad Norvir'i kõrvaltoimed teistest samaaegselt manustatavatest retroviirusvastastest ravimitest. Seetõttu on oluline tähelepanelikult lugeda kõrvaltoimeid puudutavat lõiku ka samaaegselt manustatavate ravimite infolehtedest.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- üla- või alakõhuvalu
- oksendamine
- kõhulahtisus (mis võib olla raske)
- iiveldus
- nahaõhetus, kuumatunne
- peavalu
- pearinglus
- kurguvalu
- köha
- maoärritus või seedehäire
- kihelus või tuimus kätes, jalgades või huultel ja suu ümbruses
- väsimuse/nõrkuse tunne
- halb maitse suus
- närvikahjustus, mis võib põhjustada nõrkust ja valu
- sügelus
- nahalööve
- liigese- ja seljavalu

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- allergilised reaktsioonid, sh nahalööbed (võimalikud on punetus, kublad, kihelus), naha ja teiste kudede raske turse
- kõhugaasid
- isukaotus
- haavandid suus

- unehäired (insomnia)
- ärevus
- kolesterooli taseme tõus
- triglütseriidide taseme tõus
- podagra
- mao veritsus
- maksapõletik ja naha või silmavalgete kollasus
- uriini koguse suurenemine
- neerufunktsiooni langus
- krambid (hood)
- madal vereliistakute tase
- janu (veetustumine)
- ebanormaalselt vererohke menstruatsioon
- lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus
- palavik
- kaalukaotus
- muutused laboratoorsete testide tulemustes:
- muutused veretestide tulemustes (sh vere keemiline koostis ja vererakkude arv)
- segasus
- keskendumisraskus
- minestamine
- hägune nägemine
- käte ja jalgade turse
- kõrge vererõhk
- madal vererõhk ja minestustunne püstitõusmisel
- külmad käed ja jalad
- akne

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- südameatakk
- suhkurtõbi
- neerupuudulikkus

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st

- raske või eluohtlik villidega nahareaktsioon (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline šokk)
- kõrge veresuhkru tase

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid.

Rääkige oma arstiga, kui teil iiveldab, oksendate või teil on kõhuvalu, sest need võivad olla põletikulise pankrease sümptomid. Samuti rääkige oma arstile, kui teil esineb liigesjäikus või -valud (eriti puusas, põlvedes või õlgades) ning samuti liikumisraskused, sest need võivad olla osteonekroosi nähud. Vt ka lõik 2 **Mida on vaja teada enne Norvir'i võtmist teie või teie lapse poolt.**

A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on käesoleva ravimi või teiste proteaasi inhibiitorite võtmise ajal teatatud verejooksude sagenemisest. Sellisel juhul pöörduge otsekohe oma arsti poole.

Norvir'i võtnud patsientidel on kirjeldatud maksatalitluse näitajate muutusi, maksapõletikku (hepatiit) ja harvadel juhtudel nahakollasust. Mõnedel patsientidel esines lisaks teisi haigusi ja nad võtsid teisi ravimeid. Maksahaiguse või maksapõletikuga patsientidel võib maksahaigus süveneda.

Teatatud on lihasvalust, lihaste hellusest või nõrkusest, eelkõige kolesteroolitaset alandavate ravimite võtmisel koos retroviirusvastaste ravimitega, sh proteaasi inhibiitorid ja nukleosiidi analoogid. Harvadel juhtudel on lihasekahjustused osutunud tõsiseks (rabdomüolüüs). Teadmata põhjusega või pideva lihasvalu, -helluse, -nõrkuse või -krampide esinemisel lõpetage ravimi võtmine ning kontakteeruge oma arstiga niipea kui võimalik või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Pöörduge oma arsti poole niipea kui võimalik, kui teil tekivad pärast Norvir'i võtmist allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud nagu lööve, nõgestõbi või hingamisraskused.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või erakorralise meditsiini osakonnaga, hädaolukorra puhul otsige koheselt meditsiinilist abi.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Norvir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Norvir'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et selle värvus on muutunud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Norvir sisaldab

- Toimeaine on ritonaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.
- Teised koostisosad tabletis on: kopovidoon, sorbitaanlauraat, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat.
- Tabletikatte koostis: hüpromelloos, titaandioksiid, makrogoolid, hüdroksüpropüültselluloos, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, polüsorbaat 80.

Kuidas Norvir välja näeb ja pakendi sisu

Norvir õhukese polümeerikattega tabletid on valged, mille ühele küljele on pressitud kood "NK".

Norvir tabletid on saadaval kolmes pakendi suurus:

- 1 pudel 30 tabletiga
- 1 pudel 60 tabletiga
- Hulgipakendid, milles on 3 pudelit, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti (90 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Norvir on saadaval ka 100 mg ritonaviiri sisaldava suukaudse suspensiooni pulbrina.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Saksamaa

Tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.