

**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.

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

varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Ravi alguses esimese 7 päeva jooksul sakvinaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas), seejärel sakvinaviir (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, oleks sõltuvalt samaaegselt manustatavast spetsiifilisest proteaasi inhibiitorist kohane kasutada ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana ettevaatusega neerupuudulikkusega patsientidel. 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 tohiks 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 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/m<sup>2</sup> suu kaudu kaks korda päevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda päevas. Algannuseks on 250 mg/m<sup>2</sup>, mida tõstetakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m<sup>2</sup> kaupa kaks korda päevas.

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

Kehapindala* (m <sup>2</sup> )	250 mg/m <sup>2</sup> kaks korda päevas	300 mg/m <sup>2</sup> kaks korda päevas	350 mg/m <sup>2</sup> 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:  
 $BSA (m^2) = \sqrt{\text{pikkus (cm)} \times \text{kehakaal (kg)} / 3600}$

Kehapindalade kohta, mida ei ole eespool tabelis ära toodud, saab manustamiseks vajaliku lahusekoguse (ml) arvutada, korrutades kehapindala: 25-ga annuse 250 mg/m<sup>2</sup>, 30-ga 300 mg/m<sup>2</sup> ja 35-ga 350 mg/m<sup>2</sup> 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 maitset saab vähendada, kui kohe pärast annuse manustamist võtta maapähklivõi, 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 juhistest.

### 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
<b>Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine</b>		
$\alpha_1$ -adrenoretseptorite antagonist	Alfusiin	Alfusiini 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.
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 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 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 ja 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 ravimite 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.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

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

Kirjeldataud 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 peaksid 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 tuleks 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 hepatiiti). 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, tuleks 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, kreatiniini 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 alaannustamise 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 liikumiskasvused.

#### 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 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). Sildenafilit 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.

#### *Etünüülöstradiool*

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etünüülöstradioli 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 lõiku 4.5. Palun tutvuge ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### *Sakvinaaviir*

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

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

#### *Tipranaaviir*

Tipranaaviiri samaaegset manustamist koos 200 mg ritonaaviiriga 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 ritonaaviiri annuseid ei tohiks kasutada, kuna need võivad mõjutada kombinatsiooni efektiivsuse profiili.

#### *Fosamprenaaviir*

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

#### *Atasanaaviir*

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Ritonaaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaaviiril on tugev afiinsus mitmete tsütokroom P450 isoensüümide suhtes ning ta võib pärssida CYP3A4 > CYP2D6 suunal toimuvat oksüdeerumist. Ritonaaviiri 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 ritonaaviiri CYP3A4 metabolismi inhibeeriv toime aja jooksul taanduda. Ritonaaviiril on tugev afiinsus ka P-glükoproteiini suhtes ja ta võib selle transporteri aktiivsust inhibeerida. Ritonaaviiri P-glükoproteiini inhibeeriv toime võib aja jooksul taanduda (nt digoksiin ja feksofenadiin – vt tabel “Ritonaaviiri toimed mitte retroviirusvastastele ravimitele”), sõltumata sellest, kas teda kasutatakse koos teiste proteaasi inhibiitoritega või ilma. Ritonaaviir 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.

Ritonaaviiri 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.

### **Ravimkoostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega**

<b>Samaaegselt manustatav ravim</b>	<b>Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)</b>	<b>Norvir'i annus (mg)</b>	<b>Hinnatud ravim</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir <sup>1</sup>	↑ 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 peaks 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 peaks 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 peaks raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir <sup>3</sup>	↑ 178%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Ritonaviir Indinaviir <sup>3</sup>	↑ 72% ↔	ND ↑ 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 <sup>4</sup>	↑ 15 korda	↑ 5 korda
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaviir <sup>4</sup>	↑ 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.					
Kiinilises 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 peaks 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 peaks raviarst lugema tipranaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					

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

1. Põhineb ristuväl uuringul, võrdlus ainult 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati kaks korda ööpäevas.
2. Põhineb ristuväl uuringul, võrdlus ainult 400 mg atsanaviiriga, mida manustati üks kord ööpäevas.
3. Põhineb ristuväl uuringul, võrdlus ainult 800 mg indinaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.
4. Põhineb ristuväl uuringul, võrdlus ainult 600 mg sakvinaviiriga, mida manustati 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 <sub>min</sub>
Didanosiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg 2 tunni möödudes iga	Didanosiin	↓ 13%	↔

12 tunni järel					
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 <sup>1</sup>	↔	↔
			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).					
Maraviroc	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonaviir tõstab maraviroci plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroci võib manustada koos ritonaviiriga maraviroci biosaadavuse tõstmiseks. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge maraviroci 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 <sub>max</sub> -le
------------------------------	---	---------------------	--	--

#### Alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonist

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

#### Amfetamiini derivaadid

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

#### Analgeetikumid

Buprenorfiin	16 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↑ 57%	↑ 77%
--------------	--------------------------	---------------------------	-------	-------

## 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 <sub>max</sub> -le
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, tuleks tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.			
Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt petidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).			
Fentanüül	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoenüümi 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 hindamist (sh hingamise pärssimine).			
Metadoon <sup>1</sup>	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	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik morfiini annuste vähendamine, 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 <b>vastunäidustatud</b> (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 induksiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).

### Astmavastased ravimid

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

### Vähivastased ravimid

Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/1 tund varem	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus	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 suurenda afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C <sub>max</sub> väärtuste suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. Afatiniibi manustamisel koos Norvir'iga peab olema ettevaatlik (vt afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõte). Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.				
Abematsikliib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda 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.				
Tseritiniib	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda 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 plasmataase tõusta, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.			
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda 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.			



Neratiniib CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda neratiniibi kontsentratsioon seerumis.

Norvir'i ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkeoimaluse tõttu (vt lõik 4.3).

Venetoklaks CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis põhjustab riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).

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).

### 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 samaaegset manustamist tuleb vältida (vt vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).

Varfariin	5 mg ühekordse annusena	400 mg iga 12 tunni järel	↑ 9%	↓ 9%
S-varfariin			↓ 33%	↔
R-varfariin				

Ritonaviiri samaaegsel manustamisel väheneb 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 hüübimisinäitajaid, 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 hindamist.

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 hindamist. 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 hindamist (vt lõik 4.4).
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena      500 mg iga 12 tunni järel      ↑ 145%      ↑ 22% 2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C <sub>max</sub> 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.

---

## 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 <b>vastunäidustatud</b> (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 induksiooni käigus väheneda.
Loratadiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme 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 hindamist.

---

## Infektsioonivastased ained

---

Fusidiinhape	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt nii fusidiinhappe kui ritonaviiri plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
--------------	--

Rifabutiin <sup>1</sup>	150 mg ööpäevas	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 <b>vastunäidustatud</b> (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 tuleks ka ametlike juhistega, mis käsitlevad sobivat tuberkuloosi ravi HIV-nakkusega patsientidele.			
Rifampitsiin	Kui ri 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 <b>vastunäidustatud</b> (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 plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist.			
Bedakviliin	Koostoimeuuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuuringus 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 klaritromütsiin 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 tuleks kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peaks annust vähendama 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peaks 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 hindamist.

<b>Ketokonasool</b>	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.

<b>Sulfametoksasool/trimetoprim<sup>2</sup></b>	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 hindamist.

---

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).
<b>beeta<sub>2</sub>-agonist (pika toimega)</b>	
Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4, ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.
<b>Kaltsiumikanali antagonistid</b>	
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 hindamist.
<b>Endoteeliini antagonistid</b>	
Bosentaan	Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis ( $C_{max}$ ) ja kõveraallust 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).
<b>Tungaltera alkaloidid</b>	
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
<b>Seedetrakti motoorikat mõjutavad ained</b>	
Tsisapriid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
<b>HCV otsese toimega viirusvastased ained</b>	
Glekapreviir/pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suurened 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 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 müopaatiat (sh rabdomüolüüsi) teket on nende kasutamine koos ritonaviiriga <b>vastunäidustatud</b> (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, soovitatakse 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 everolimuse plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.
---------------------------------------	--

---

## Lipiidisaldust 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 <b>vastunäidustatud</b> 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%	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt triasolaami plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (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 <b>vastunäidustatud</b> , 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 ↓ 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 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%	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 tavalist päevaannust 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.
	150 mg	600 mg iga 12 tunni järel	↓ 66%	↓ 62%	



---

## 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 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 soovistatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.
Prednisoloon	20 mg                      200 mg iga 12 tunni järel                      ↑ 28%                      ↑ 9% Prednisolooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovistatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist. 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 juhtudest. 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 H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid*

Prootonpumba inhibiitorid ja H<sub>2</sub>-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 sündidefektide taseme suurenemisele, võrreldes tasemetega, mida täheldati populatsioonipõhistes sündidefektide seiresüsteemides. Andmed loomkatsetest on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt 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 kontratsepsioonimeetodit.

##### 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 infektsiooniga naised mitte mingil tingimusel 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 autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Teadaolev kõrvaltoime on peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestada.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

##### *Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana*

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, sõltuvad kõrvaltoimed konkreetselt 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 kõrvaltoimed (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 (> 1/10); sage (> 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100); harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

<b>Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati nii kliinilistes uuringutes kui ka turustamisjärgselt</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
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	Hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, 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, orofarüngaalne 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, rhabdomyolüüs, müalgia, müopaatia, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriinikoguse suurenemine, neerukahjustus (nt oliguuria, kreatiniini taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus
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 fosfaasi 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 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 ravis kasutada ka maoloputust ja aktiivsõe 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: viirusevastased 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-aspartüülproteasaaside 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 aspartüülproteasaasidesse.

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  $\geq 60$ ms pikenedust, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus ritonaviiri saanud patsientidel ilmnas 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 (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  $\leq 100$  raku/ $\mu$ 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/ $\mu$ l), kes ei olnud eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi, vähendas ritonaviir kombinatsioonis 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/m<sup>2</sup> iga 12 tunni järel koos zidovudiiniga annuses 160 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 400$  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/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> rühmas, vähenes 48. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas  $\leq 400$  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 annustamisskeemides.

<b>Ritonaviiri annustamisrežiim</b>					
	100 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas <sup>1</sup>	200 mg üks kord ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>min</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 või 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>½</sub> (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

<sup>1</sup> 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<sub>inf</sub> ja C<sub>max</sub> keskmiselt 23% ja 39% vähenemisega võrreldes tühja kõhu tingimustega. Ravimi manustamine koos kõrge rasvasisaldusega einega (917 kcal, 60% kaloreid rasvast) seostus ritonaviiri AUC<sub>inf</sub> ja C<sub>max</sub> keskmiselt 32% ja 49% vähenemisega võrreldes tühja kõhu tingimustega.

#### Jaotumine

Ritonaviiri näiv jaotusruumala (V<sub>B</sub>/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 <sup>14</sup>C-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.

#### Metabolism

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 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 eritumisteedeks. Need andmed on kooskõlas loomkatsetuste tulemustega.

#### Patsientide erirühmad

Naiste ja meeste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi AUC ja C<sub>max</sub> väärtuste osas. Ritonaviiri farmakokineetilised näitajad ei olnud statistiliselt oluliselt seotud kehakaalu või keha lihaskõlaga. 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/m<sup>2</sup>...400 mg/m<sup>2</sup> ritonaviiri kaks korda päevas. Lastele 350...400 mg/m<sup>2</sup> ritonaviiri manustamisel kaks korda päevas saadud ritonaviiri kontsentratsioonid olid võrreldavad täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m<sup>2</sup>) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud näitajatega. Kõigis annusegruppides oli üle kahe aasta vanustel lastel ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> kaks kord ööpäevas. Selles uuringus olid ritonaviiri kontsentratsioonid väga varieeruvad ja pisut madalamad võrreldes täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m<sup>2</sup>) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud kontsentratsioonidega. Kõigis annusegruppides vähenes ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m<sup>2</sup>) vanuse kasvades ja keskmised väärtused olid 9,0 l/h/m<sup>2</sup> alla 3-kuustel lastel, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> 3- kuni 6-kuustel lastel ja 4,4 l/h/m<sup>2</sup> 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 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

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 kasutamist peavad suukaudne annustamissüstal ja segamistass olema täiesti kuivad.
- 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 enamused mullid 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**

{KK/AAAA}

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, millele on pressitud Abbott'i logo ja "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'i 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).

Atsanaaviir (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 samaaegselt kasutamiseks lubatud) proteaasi inhibiitorite tooteinformatsiooni.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Kuna ritonaviir metaboliseerub peamiselt maksas, oleks sõltuvalt samaaegselt manustatavast spetsiifilisest proteaasi inhibiitorist kohane kasutada ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana ettevaatusega neerupuudulikkusega patsientidel. 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 tohiks 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 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' isoovitatud annus lastele on 350 mg/m<sup>2</sup> suu kaudu kaks korda päevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda päevas. Algannuseks on 250 mg/m<sup>2</sup>, mida tõstetakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m<sup>2</sup> 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

<b>Suukaudse suspensiooni pulber</b>	<b>Tablettide annused</b>
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 abiainetes 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 eksoptsiooni 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
<b>Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine</b>		
$\alpha_1$ -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.
Seentevastased 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 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 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 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 ja 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.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste.

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 peaksid hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenemise võimalusest.

##### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse 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 glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

##### Pankreatiit

Pankreatiiti tuleks 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 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 ilmnedagi 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, tuleks 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, kreatiniini 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 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 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 rhabdomyolüüs) 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.

#### *Etüniülöstradiool*

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüniülöstradioli 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 süngoopi (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 kokkuvõtte).

#### *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 kokkuvõtte).

#### *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 lõiku 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).

Sakvinaaviiri/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 tohiks 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 transporteri aktiivsust inhibeerida. Ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeeriv toime võib aja jooksul taanduda (nt digoksiin ja feksofenadiin – vt 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.

### Ravimite koostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir <sup>2</sup>	↑ 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 peaks raviarst lugema amprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Atasanaviir	300 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 24 tunni järel	Atasanaviir Atasanaviir <sup>1</sup>	↑ 86% ↑ 2 korda	↑ 11 korda ↑ 3...7 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 peaks raviarst lugema atasanaviiri 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. <sup>□</sup>					
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 peaks raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir <sup>3</sup>	↑ 178%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Ritonaviir Indinaviir <sup>3</sup> Ritonaviir	↑ 72% ↔ ↔	ND ↑ 4 korda ↔
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 Ritonaviir	↑ 152% ↔	ND ↔
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.					

Sakvinaaviir	1000 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaaviir <sup>4</sup>	↑ 15 korda	↑ 5 korda
			Ritonaaviir	↔	↔
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaaviir <sup>4</sup>	↑ 17 korda	ND
			Ritonaaviir	↔	↔

Ritonaaviir suurendab sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Sakvinaaviiri tohib manustada ainult koos ritonaaviiriga. Ravimkombinatsioon 100 mg ritonaaviiri kaks korda ööpäevas ning 1000 mg sakvinaaviiri kaks korda ööpäevas tagab rohkem kui 24 tunni jooksul samasuguse sakvinaaviiri süsteemse saadavuse nagu 1200 mg sakvinaaviiri manustamine kolm korda ööpäevas ilma ritonaaviirita.

Kiirilises uuringus tervetel vabatahtlikel, milles uuriti rifampitsiini annuse 600 mg üks kord ööpäevas ja sakvinaaviiri annuse 1000 mg koos 100 mg ritonaaviiriga 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 sakvinaaviiri/ritonaaviiri koos rifampitsiiniga kasutada.

Täiendava informatsiooni saamiseks peaks raviarst lugema sakvinaaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tipranaaviir	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel	Tipranaaviir	↑ 11 korda	↑ 29 korda
			Ritonaaviir	↓ 40%	ND

Ritonaaviir tõstab tipranaaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Tipranaaviiri tuleb manustada koos väikese annuse ritonaaviiriga, et tagada tema terapeutiline toime. Kombinatsioonis tipranaaviiriga ei tohi ritonaaviiri kasutada madalamates annustes kui 200 mg kaks korda ööpäevas, kuna see võib mõjutada ravimkombinatsiooni efektiivsust. Täiendava informatsiooni saamiseks peaks raviarst lugema tipranaaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

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

1. Põhineb ristuvaal uuringul, võrdlus ainult 400 mg atasanaviiriga, mida manustati üks kord ööpäevas.
2. Põhineb ristuvaal uuringul, võrdlus ainult 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati kaks korda ööpäevas.
3. Põhineb ristuvaal uuringul, võrdlus ainult 800 mg indinaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.
4. Põhineb ristuvaal uuringul, võrdlus ainult 600 mg sakvinaaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.

### Ravimkoostoimed – ritonaaviir koos retroviirusvastaste ravimitega (mitte proteaasi inhibiitoritega)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Norvir'i annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg 2 tunni möödudes iga 12 tunni järel	Didanosiin	↓ 13%	↔
Kuna ritonaaviiri 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 <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonaaviir	↑ 50%	↑ 75%

Retrospektiivsete andmete võrdlemisel tundub, et ritonaaviir ei mõjuta delavirdiini farmakokineetikat. Delavirdiini ja ritonaaviiri 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 (maksaeensüümide aktiivsuse tõus).					
Maraviroc	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonaviir tõstab maraviroci plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroci võib manustada koos ritonaviiriga maraviroci 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 <sub>max</sub> -le
------------------------------	---	---------------------	--	--

#### Alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptorite antagonist

Alfusosiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt alfusosiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (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 hindamist (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, tuleks tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.				



## 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 <sub>max</sub> -le
Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt petidiin, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (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 hindamist (sh hingamise pärssimine).			
Metadoon <sup>1</sup>	5 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 36%	↓ 38%
Morfiin	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.			
	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik morfiini annuste vähendamine, 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 <b>vastunäidustatud</b> (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 induksiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).			

## Astmavastased ravimid

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

<b>Vähivastased ravimid</b>				
Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/1 tund varem	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus	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 suurenda afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C <sub>max</sub> väärtuste suurenemise 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 suurenda 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.			
Tseritiniib	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda 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 plasmatase tõusta, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.			
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda 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.			
Neratiniib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda neratiniibi kontsentratsioon seerumis.			
	Norvir'i ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkeoimaluse tõttu (vt lõik 4.3).			
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis põhjustab riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtte).			
	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 kokkuvõtte).			

---

## 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 suurened vorapaksaari kontsentratsioon seerumis. Vorapaksaari ja Norvir'i samaaegset manustamist tuleb vältida (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 hindamist.			
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 hindamist. 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 hindamist (vt lõik 4.4).			
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 145%	↑ 22%
	2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C <sub>max</sub> 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.			

---

---

## 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 kokkuvõtte.
------------	---

---

## Antihistamiinikumid

---

Astemisool, terfenidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt astemisooli ja terfenidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
Feksofenadiin	Ritonaviir võib modifitseerida P-glükoproteiini poolt vahendatud feksofenadiini väljavoolu ja viimase plasmakontsentratsioon võib suureneda. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Suurenenud feksofenadiini kontsentratsioon võib aja jooksul induksiooni käigus väheneda.
Loratadiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme 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 hindamist.

---

## Infektsioonivastased ained

---

Fusidiinhape	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt nii fusidiinhappe kui ritonaviiri plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).			
Rifabutiin <sup>1</sup>	150 mg ööpäevas	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 4 korda	↑ 2,5 korda
25-O-desatsetüül-rifabutiin (metaboliit)			↑ 38 korda	↑ 16 korda
Rifampitsiin	Ritonaviiri (kui retroviirusvastase ravimi) ja rifabutiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt viimase AUC-d ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (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 tuleks ka ametlike juhistega, mis käsitlevad sobivat tuberkuloosi ravi HIV-nakkusega patsientidele.			
	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 <b>vastunäidustatud</b> (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 plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist.			
Bedakviliin	Koostoimeuuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuuringus 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 tuleks kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peaks annust vähendama 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peaks 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 soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
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 <sup>2</sup>	800/160 mg ühekordse 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 <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
Haloperidool, risperidoon, tiordasiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad haloperidooli, risperidooni ja tiordasiini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri, kui retroviirusvastase ravimi, kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.
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).
<b>β2-agonist (pika toimega)</b>	
Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4, ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.
<b>Kaltsiumikanali antagonistid</b>	
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 hindamist.
<b>Endoteeliini antagonistid</b>	
Bosentaan	Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis ( $C_{max}$ ) ja kõveraalu pindala (AUC).
Riotsiguaat	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneada riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis. Riotsiguaadi ja Norvir'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).
<b>Tugaltera alkaloidid</b>	
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera alkaloidide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).
<b>Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained</b>	
Tsisapriid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu <b>vastunäidustatud</b> (vt lõik 4.3).

---

## HCV otsese toimega viirusvastased ained

---

### Glekapreviir/pibrentasviir

Seerumi kontsentratsioon võib suureneeda 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

---

### Etinüülöstradiool

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 etinüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir nende plasmakontsentratsiooni. Ritonaviir muudab tõenäoliselt emakaveritsuste iseloomu ja nõrgendab etinüülöstradiooli 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.

---

---

## Lipiidisisaldust 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).

Sildenafilfiil

100 mg ühekordse annusena      500 mg iga 12 tunni järel      ↑ 11 korda      ↑ 4 korda  
Erektsioonihäirete raviks tuleks sildenafilfiili koos ritonaviiriga kasutada ettevaatusega (sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja ühelgi juhul ei tohiks sildenafilfiili annus ületada 25 mg 48 tunni jooksul (vt ka lõik 4.4).  
Sildenafilfiili 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%
-----------------------------	-----------------------	--------------	-------

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 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 metabolismi 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 induksioon ei ole veel alanud.

Buspiroon

Ritonaviiri 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 kasutamise kaasnepidev 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 tavalist päevaannust 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 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 hindamist.			
Prednisoloon	20 mg	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 28%	↑ 9%
Prednisolooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist. 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 juhtudest. 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 H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid*

Prootonpumba inhibiitorid ja H<sub>2</sub>-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 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 infektsiooniga naised mitte mingil tingimusel 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 autojuhtimisele 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 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 mõeldud kuni rasked ja nende seos ritonaviiri manustamisega oli võimalik või tõenäoline. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage (> 1/10); sage (> 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100); harv (> 1/10000 kuni < 1/1000); teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Toimed, mille puhul on märgitud esinemissageduseks „teadmata“, on tuvastatud turustamisjärgse järelvalve käigus.

<b>Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati nii kliinilistes uuringutes kui ka turustamisjärgselt</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
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	Hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, 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	Farüingiit, 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
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 ilmneda 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 ravis kasutada ka maoloputust ja aktiivsõe 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-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 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 pikendamist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus ritonaviiri saanud patsientidel ilmnas kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikendumine. 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 (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  $\leq 100$  raku/ $\mu$ 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/ $\mu$ l), kes ei olnud eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi, vähendas ritonaviir kombinatsioon 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/m<sup>2</sup> iga 12 tunni järel koos zidovudiiniga annuses 160 mg/m<sup>2</sup> 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  $\leq 400$  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/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> rühmas, vähenes 48. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas  $\leq 400$  koopiani/ml.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Ritonaviiril parenteraalne ravimvorm puudub ja seetõttu ei ole imendumise ulatust ja absoluutset bioaadavust 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 annustamisskeemides. Ritonaviiri kontsentratsioon vereplasmas on sarnane, kui manustatakse üks 100 mg tablett või üks 100 mg pehme želatiinkapsel täis kõhuga.

<b>Ritonaviiri annustamisrežiim</b>					
	100 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas <sup>1</sup>	200 mg üks kord ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 või 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (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

<sup>1</sup> 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<sub>max</sub> keskmiselt 20...23% vähenemisega.

#### Jaotumine

Ritonaviiri näiv jaotusruumala (V<sub>B</sub>/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 <sup>14</sup>C-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.

#### Metabolism

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 mikrosoomidega 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 lihasmassiga. 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/m<sup>2</sup>...400 mg/m<sup>2</sup> ritonaviiri kaks korda päevas. Lastele 350...400 mg/m<sup>2</sup> ritonaviiri manustamisel kaks korda päevas saadud ritonaviiri kontsentratsioonid olid võrreldavad täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m<sup>2</sup>) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud näitajatega. Kõigis annusegruppides oli üle kahe aasta vanustel lastel ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Selles uuringus olid ritonaviiri kontsentratsioonid väga varieeruvad ja pisut madalamad võrreldes täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m<sup>2</sup>) ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel saadud kontsentratsioonidega. Kõigis annusegruppides vähenes ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m<sup>2</sup>) vanuse kasvades ja keskmised väärtused olid 9,0 l/h/m<sup>2</sup> alla 3-kuustel lastel, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> 3- kuni 6-kuustel lastel ja 4,4 l/h/m<sup>2</sup> 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 tumorigeenet 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**

{KK/AAAA}

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 Ravimiameti 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  
Karbon 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. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**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/1/96/016/009

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**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. KÕLBLIKKUSAEG**

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**

Retseptiravim.

**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**

Retseptiravim.

**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 JÄÄTME MATERJALI 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**

Retseptiravim.

**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**

Retseptiravim.

**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);
  - dihidroergotamiin, 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);
- alfososiin (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 järelvalve 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 järelvalve alla.
- Ka selle ravimi võtmise ajal võite olla teistele inimestele nakkusohtlik, kuigi tõhus retroviirusvastane ravi on seda riski vähendanud. Rääkige oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid on tarvis kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

### **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 hüpertensiooni 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 (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 ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värinad 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.
- **Lihavalud**, lihaste **hellus** või **nõrkus**, eriti kombinatsioonis retroviirusvastase raviga proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidi analoogidega. Harvadel juhtudel on need lihashäired 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 toimel võib suurenda selle ravimi sisaldus 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, riotsiguat** (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, tseritiniib, dasatiniib, ibrutiniib, nilotiniib, venetoklaks, vinkristiin, vinblastiin);
- 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, fenütoiin);
- 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, podagraravim.

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 arvate, et olete rase või plaanite rasedust, on väga oluline, et räägiksite sellest 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.

Norvir eritub rinnapiima. Infektsiooni ülekandumise vältimiseks on HIV-nakkusega emadel keelatud oma lapsi rinnaga toita.

### **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 vähesse kogusse 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.

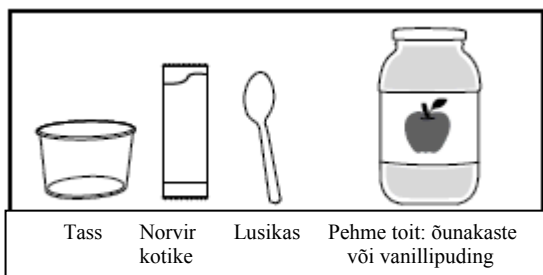
Hoidke enda käes alati piisavalt Norvir'i varusid, et ravim ei lõpeks otsa. Kui te lähete reisile või jääte haiglaravile, kontrollige, et teil on piisavalt Norvir'i kuni uue koguse saamiseni.

Norvir suukaudse suspensiooni pulbril on aeglaselt mööduv järelmaitse. Järelmaitset aitab leevendada, kui kohe pärast ravimi võtmist süüa maapähklivõid, pähklišokolaadivõiet 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)?**

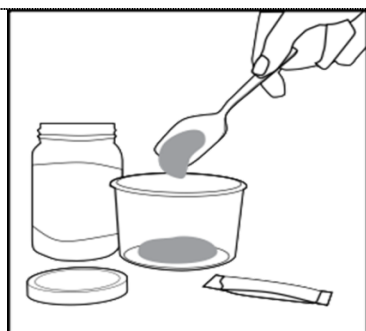
Järgige järgmisi juhiseid:



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

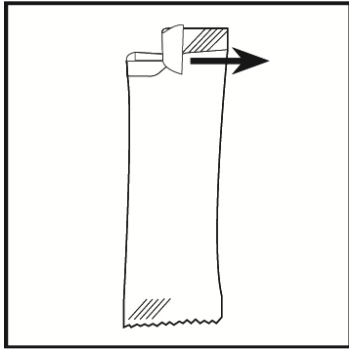
Punkt 2. Kontrollige retseptilt, mitu kotikest arst teil käskis võtta; vajadusel helistage oma arstile või apteekrile.

*Joonis 1*



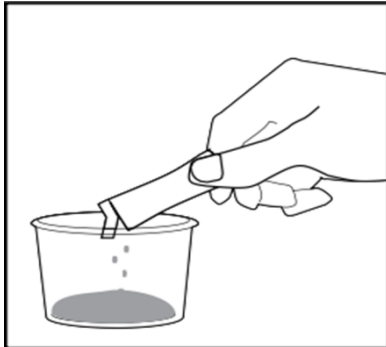
*Joonis 2*

Punkt 3. Pange tassi väike kogus pehmet toitu (õunakaste või vanillipuding) (vt joonis 2).



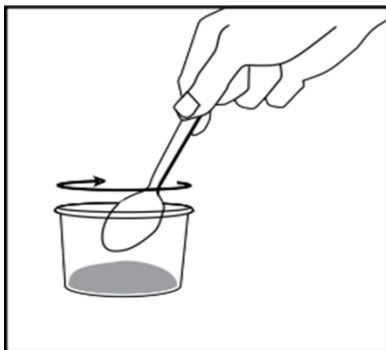
Joonis 3

Punkt 4. Rebige kotike lahti (vt joonis 3).



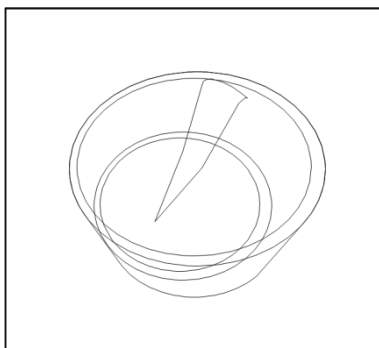
Joonis 4

Punkt 5. Valage KOGU pulber kotikesest toidule (vt joonis 4).



Joonis 5

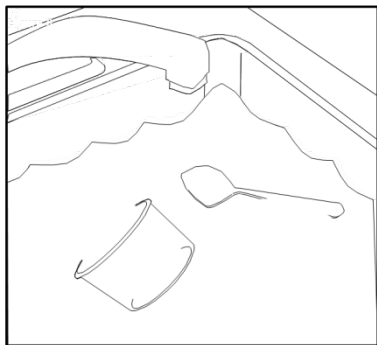
Punkt 6. Segage hoolikalt (vt joonis 5).



Joonis 6

Punkt 7. Toidu serveerimine patsiendile.

Punkt 8. 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.*

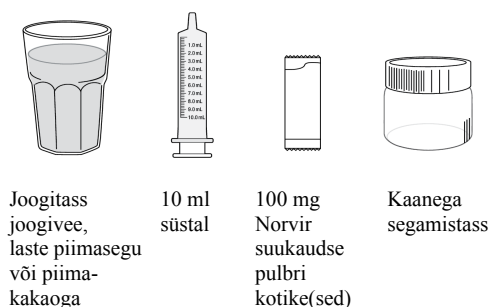


Joonis 7

Punkt 9. 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:



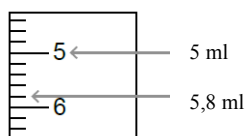
Joogitass  
joogivee,  
laste piimasegu  
või piima-  
kakaoga

10 ml  
süstal

100 mg  
Norvir  
suukaudse  
pulbri  
kotike(sed)

Kaanega  
segamistass

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

### Skaala lugemine

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

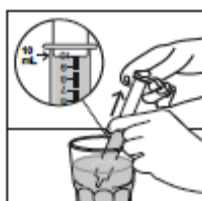
### Kontrollige süstalt iga kord enne kasutamist

Te peate võtma uue süstla:

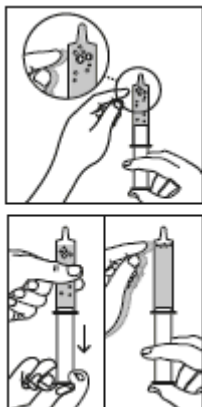
- kui süstalt ei saa enam puhtaks
- kui skaala ei ole enam loetav
- kui kolb ei liigu
- kui süstal on katki või tilgub läbi.

### Punkt 1. Täitke süstal

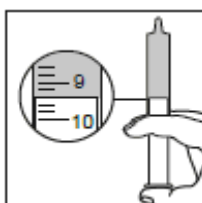
- Lükake kolb lõpuni süstlasse.
- Pistke süstla ots vedeliku sisse.
- Tõmmake aeglaselt kolbi tagasi kuni süstlal oleva 10 ml märgini (vt joonis 2).



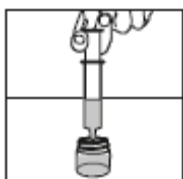
Joonis 2



Joonis 3



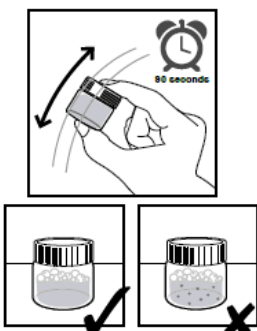
Joonis 4



Joonis 5



Joonis 6



Joonis 7

## 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 süstlale. See lõhub mullikesed väiksemaks ning kõik mullikesed liiguvad üles süstla otsa juurde (vt 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).

## Punkt 4. Tühjendage süstal

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

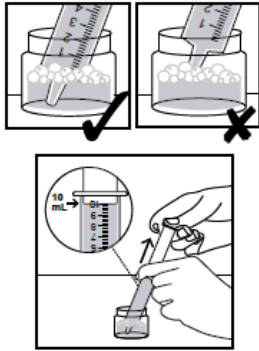
## Punkt 5. Valage pulber tassi

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

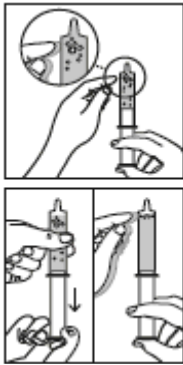
Ettevaatust - ärge puistake pulbrit segamistassist mööda (vt joonis 6).

## Punkt 6. Segage pulber vedelikuga

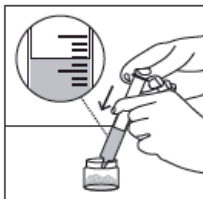
- Keerake kaas korralikult kinni ja loksutage tassi tugevalt vähemalt 90 sekundit, kuni kõik tükid on segunenud.
- Kontrollige, et suspensioonis ei oleks tükke. Tükkide olemasolul jätkake loksutamist, kuni kõik on segunenud.
- Vedelik võib olla hägune - see on lubatud.
- Jätke vedelik 10 minutiks seisma,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



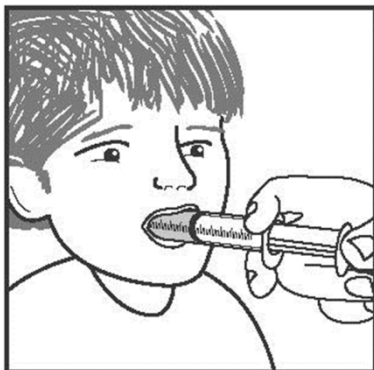
Joonis 8



Joonis 9



Joonis 10



Joonis 11

### 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).

### 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.

### Punkt 9. Mõõtke välja annus

- Kontrollige ravimikarbilt, kui suur on teie annus milliliitrites. Kui te ei ole päris kindel, helistage oma arstile või apteekrile.
- Suunake süstla ots segamistassi ja lükake aeglaselt kolbi edasi, kuni jõuate õige ml-tähiseni, mis vastab teie annusele (vt joonis 10).
- Kui lükkasite välja liiga palju vedelikku, alustage uuesti alates punktist 7. Ettevaatust - ärge tilgutage vedelikku segamistassist mööda.

### Punkt 10. Andke ravim patsiendile

- Toetage süstla ots patsiendi suus vastu põse sisepinda.
- Lükake aeglaselt kolb lõpuni, et manustada kogu annus (vt joonis 11).
- 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 ravimiresistentsuse 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
- 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

- kõha
- maoärritus või seedehäire
- 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

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 lihaskrampe, lihaste hellusest või nõrkusest, eelkõige kolesteroolitaset alandavate ravimite võtmisel koos retroviirusvastaste ravimitega, sh proteaasi inhibiitorid ja nukleosiidi analoogid. Harvadel juhtudel on lihaskahjustused osutunud tõsiseks (rabdomüolüüs). Teadmata põhjusega või pideva lihaskrampe, -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 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

**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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**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 Polska 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

**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

**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**

AbbVie Ltd  
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);
  - dihidroergotamiin, ergotamiin (kasutatakse migreeni tüüpi peavalu raviks);
  - ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse sünnituse või abordi 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);
- alfososiin (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 järelvalve 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 järelvalve alla.
- Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

### **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 (proteaaasi 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 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 lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **Liigeste jäikus ja valulikkus** (eriti puusas, põlvedes ja õlgades) ja liikumiskõrvad, 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.
- **Lihavalud**, lihaste **hellus** või **nõrkus**, eriti kombinatsioonis retroviirusvastase raviga proteaasi inhibiitorite ja nukleosiidi analoogidega. Harvadel juhtudel on need lihashäired 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'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 toimel võib suurenda selle ravimi sisaldus 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, riotsiguat** (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, tseritiniib, dasatiniib, ibrutiniib, nilotiniib, venetoklaks, vinkristiin, vinblastiin);
- 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 arvate, et olete rase või plaanite rasedust, on väga oluline, et räägiksite sellest 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.

Norvir eritub rinnapiima. Infektsiooni ülekandumise vältimiseks on HIV-nakkusega emadel keelatud oma lapsi rinnaga toita.

### **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 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 soovitakse 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 kehapiindalale 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 järele 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 glükoosisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesalduse 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
- kõhugaasid
- isukaotus
- haavandid suus
- lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus
- palavik
- kaalukaotus
- muutused laboratoorsete testide tulemustes:

- mao veritsus
  - maksapõletik ja naha või silmavalgete kollasus
  - uriini koguse suurenemine
  - neerufunktsiooni langus
  - krambid (hood)
  - madal vereliistakute tase
  - janu (veetustumine)
  - ebanormaalselt vererohke menstruatsioon
- 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

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 lihaskahjustust, 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 lihaskahjustuse, -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 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, millele on pressitud Abbott'i logo ja 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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**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 Polska 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 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

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

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>.