

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annospussi jauhetta oraalisuspensiota varten sisältää 100 mg ritonaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Jauhe on väriltään beigen/vaaleankeltaisesta keltaiseen

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HIV-1-infektion hoitoon (aikuiset ja vähintään 2 vuoden ikäiset lapset).

4.2 Annostus ja antotapa

Ritonaviiria saavat määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtyneet lääkärit.

Annostus

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana muiden proteaasineestäjien kanssa, pitää tutustua kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteenvetoon.

Ritonaviiria saa käyttää seuraavien HIV-1-proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana alla kuvattuina annoksina.

Aikuiset

Amprenaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa.

Fosamprenaviiri 700 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmävalmiste (lopinaviiri/ritonaviiri) 400 mg/100 mg tai 800 mg/200 mg.

Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa.

Aloitusannos potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa: sakinaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan. Sen jälkeen sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tipranaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Tipranaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa käyttää potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu.

Darunaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa

potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa. Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa voidaan käyttää joillekin potilaille, jotka ovat saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa aiemmin. Katso tarkemmat tiedot darunaviirin

valmisteyhteenvedosta kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Lapset ja nuoret

Ritonaviiria suositellaan 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Tarkemmat annossuositukset, ks. muiden sellaisten proteaasineestäjien valmisteyhteenvedot, jotka on hyväksytty yhteiskäyttöön ritonaviirin kanssa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviiri metaboloituu pääosin maksassa, joten sen varovainen käyttö farmakokinetiikan tehostajana saattaa olla mahdollista munuaisten vajaatoimintapotilailla riippuen siitä, minkä spesifisen proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tarkemmat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilailla, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Maksan vajaatoiminta

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana, jos potilaalla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.3). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on stabiili vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) ilman dekompensoitua, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana, sillä samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän pitoisuudet voivat nousta. Tarkat suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana maksan vajaatoimintapotilailla riippuvat siitä, minkä proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Tarkat annostusohjeet tässä potilasryhmässä, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Aikuiset

Suosittelava annos Norvir jauhetta oraalisuspensiota varten on 600 mg (6 annospussia) kahdesti vuorokaudessa suun kautta ruoan kanssa.

Ritonaviiriannoksen asteittainen nostaminen hoidon alkuvaiheessa saattaa parantaa sietokykyä. Aloitusannos on 300 mg (3 annospussia) kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Annosta suurennetaan korkeintaan 14 päivän aikana 100 mg:lla (1 annospussi) kahdesti päivässä kunnes annos on 600 mg kahdesti päivässä. Annostelu 300 mg kahdesti päivässä ei saa kestää 3 päivää kauempaa.

Katso tarkemmat tiedot annosten valmistamisesta kohdasta antotapa ja kohdasta 6.6.

Lapset ja nuoret (2-vuotiaat ja vanhemmat)

Norvir jauheen oraalisuspensiota varten annossuositus lapsilla on 350 mg/m² suun kautta kahdesti päivässä, eikä yli 600 mg kahdesti päivässä saa antaa. Aloitusannos on 250 mg/m² ja sitä nostetaan 2–3 päivän välein 50 mg/m² kahdesti päivässä.

Norvir jauhe oraalisuspensiota varten annostusohjeet lapsilla (valmistettuna 100 mg /10 ml) *†

Kehon pinta-ala * (m ²)	Kahdesti päivässä 250 mg/m ²	Kahdesti päivässä 300 mg/m ²	Kahdesti päivässä 350 mg/m ²
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)

* Kun jauhe sekoitetaan 9,4 ml:aan nestettä, suspension pitoisuus on 10 mg/ml.

† Joissain tapauksissa määriä ja/tai annoksia on muutettu suositellun lopullisen annoksen ja antomäärän varmistamiseksi.

*Kehon pinta-ala (BSA) voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)})/3600}$$

Annettavan määrän (ml) laskeminen edeltävässä taulukossa annettujen kehon pinta-ala-arvojen väliin jääville arvoille: kehon pinta-ala on kerrottava 25:llä annokselle 250 mg/m², 30:llä annokselle 300 mg/m² ja 35:llä annokselle 350 mg/m².

Katso tarkemmat tiedot annosten valmistamisesta kohdasta antotapa ja kohdasta 6.6.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Farmakokinetiikkatiedot osoittavat ettei annoksen muuttaminen ole tarpeellista iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tällä hetkellä erityisesti tätä potilasryhmää koskevia tietoja ei ole, eikä spesifisiä annossuosituksia voida antaa. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Koska ritonaviiri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiiniin, on epätodennäköistä, että ritonaviiri poistuisi merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Ritonaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääosin maksan kautta. Farmakokinetiikkatiedot osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ritonaviiria ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Norvirin tehoa ja turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Norvir-oraalisuspensio annetaan suun kautta, pehmeän ruoan seassa (omenasose tai vaniljavanukas) tai nesteeseen sekoitettuna (vesi, maitokaakao tai äidinmaidonkorvike). Tarkemmat tiedot Norvir-oraalisuspension valmistelusta ja annosta, ks. kohta 6.6. Valmisteen sekoittaminen muiden kuin suositeltujen aineiden kanssa on terveydenhuoltohenkilöstön tai käyttäjän vastuulla.

Norvir-oraalisuspensio otetaan ruokailun yhteydessä. Norvir-oraalisuspension karvasta jälkimakua voidaan lieventää ottamalla maapähkinävoita, hasselpähkinä-suklaalevitettä tai mustaherukkasiirappia välittömästi annoksen jälkeen.

Määrätty Norvir-oraalisuspensioannos voidaan antaa veteen sekoitettuna syöttöletkulla kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Noudata lääkkeenannossa syöttöletkua koskevia ohjeita

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos ritonaviiria käytetään muiden proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana, tarkista vasta-aiheet samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenvedosta.

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana eikä antiretroviraalisena aineena, jos potilaalla on dekompensoitu maksasairaus.

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ritonaviiri estää voimakkaasti CYP3A- ja CYP2D6-välitteistä metaboliaa. Seuraavat lääkeaineet ovat vasta-aiheisia ritonaviirihoidon yhteydessä, ja ellei toisin mainita, vasta-aihe perustuu ritonaviirin kykyyn estää kyseisen lääkeaineen metaboliaa, jolloin kyseisen lääkeaineen pitoisuus nousee ja kliinisesti merkittävien haittavaikutusten riski suurenee.

Ritonaviirin entsyymejä muuttava vaikutus saattaa riippua annoksesta. Joidenkin valmisteiden kohdalla vasta-aiheet saattavat olla aiheellisempia jos ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena eikä farmakokinetiikan tehostajana (esim. rifabutiini ja vorikonatsoli):

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkeaineet	Perustelu
Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus		
α_1 -salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotoniaa (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksien nousu lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuudet nousevat.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai yli) ja vorikonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet laskevat, ja lääke saattaa menettää tehonsa (ks. kohta 4.5)

Kihti­lääkkeet	Kolkisiini	Potentiaalinen vakava ja/tai henkeä uhkaava reaktio potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vaja­toiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin (500 mg kahdesti päivässä) ja rifabutiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska seerumin rifabutiinipitoisuuksien nousu lisää haittatapahtumien kuten uveitin riskiä (ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana yhdessä rifabutiinin kanssa on annettu kohdassa 4.5.
Psykoosilääkkeet/ Neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Klotsapiini, pimotsidi	Plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksien nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotjohdannaiset	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergotjohdannaisten pitoisuudet plasmassa nousevat. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen (esim. vasospasmi ja iskemia).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Lipidejä muuntavat lääkeaineet		
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5-inhibiittori	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilafiili	Käyttö on vasta-aiheista vain silloin, kun sildenafiliä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafiliin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4. ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet	Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami	Plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami-, fluratsepaami-, suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. (Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa ks. kohta 4.5)
Ritonaviiripitoisuus pienenee		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää sen kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ritonaviiri ei paranna HIV-1-infektiota eikä AIDSia. Ritonaviiria tai mitä tahansa muuta antiretroviraalista hoitoa saaville potilaille voi edelleen kehittyä opportunisti-infektioita ja muita HIV-1-infektioon liittyviä komplikaatioita.

Kun ritonaviiria käytetään muiden proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana, on kaikki kyseiseen proteaasineestäjään liittyvät varoitukset ja varotoimenpiteet otettava huomioon. Siksi kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteenvetoon on tutustuttava.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana

Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö

Potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti mikäli ripulia esiintyy. Ritonaviirihoidon aikana esiintyy melko usein ripulia, mikä saattaa heikentää ritonaviirin ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden imeytymistä ja tehokkuutta (heikentyneen hoitomyöntyvyyden vuoksi). Ritonaviirin käyttöön liittyvä vakava ja itsepintainen oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt.

Hemofilia

Proteaasineestäjähoitoa saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja mustelmia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäksi annos hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasineestäjähoitoon jatkaminen tai keskeytetyn hoidon uudelleen aloittaminen oli mahdollista. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Haimatulehdus

Haimatulehduksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla esiintyy haimatulehdukseen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen poikkeavuuksia (esim. kohonneet seerumin lipaasi- tai amylaasiarvot). Jos potilaalla esiintyy näitä merkkejä tai oireita, hänen tilansa tulee arvioida. Jos potilaalla todetaan haimatulehdus, Norvir-hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.8).

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART-hoidon) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama oireeton tai residuaalinen infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Olennaisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immunitetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksasairaus

Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.2). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Poikkeavuudet maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaissairaus

Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. myös kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikentymistä, kohonnutta kreatiniinia, hypofosfatemiaa ja proksimaalisen munuaistiehyen häiriöitä (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu käytettäessä tenofoviirisoprosiilifumaraattia kliinisessä työssä (ks. kohta 4.8).

Lääkitysvirhe

Erityistä huomiota tulee kiinnittää Norvir-annoksen täsmälliseen laskemiseen, reseptin toimittamiseen, annosteluohjeeseen ja annostusohjeeseen lääkitysvirheiden ja aliannostuksen riskin minimoimiseksi. Tämä on erityisen tärkeää silloin, kun kyseessä on imeväisikäiset tai pikkulapset.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

PR-välin piteneminen

Ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli taustalla rakenteellinen sydänvika ja johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Norviria tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon, kun ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena. Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet eivät välttämättä päde, jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana annostasolla 100 mg tai 200 mg. Jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, kaikki kyseistä proteaasimestäjästä koskevat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon. Kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 tietojen perusteella on pääteltävä, pätevätkö seuraavassa annetut tiedot vai eivät.

PDE5:n estäjät

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafiliä tai tadalafilia erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa ritonaviirihoitoa. Ritonaviiriin ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan näiden lääkeaineiden pitoisuuksia huomattavasti, ja tämä voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten hypotensiota tai erektion pitkittymistä (ks. kohta 4.5). Avanafiilin tai vardenafiilin yhteiskäyttö ritonaviiriin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sildenafilin yhteiskäyttö ritonaviiriin kanssa on vasta-aiheista potilailla, joilla on kohonnut keuhkovaltimopaine (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu paljolti CYP3A-entsyymistä. Ritonaviiriin samanaikaista käyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei siksi suositella myopatiariskin (esim. raskauden riskin) suurenemisen vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä harkittava myös, jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A:n kautta. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviiriin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviiriin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviiriin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Kolkisiini

Potilaita, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A4:n estäjillä kuten ritonaviirilla on raportoitu henkeuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Digoksiini

Määrättäessä digoksiinihoitoa saavalle potilaalle ritonaviiria, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska ritonaviiriin ja digoksiinin samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan digoksiinipitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat ajan mittaan laskea (ks. kohta 4.5).

Jos potilas ritonaviirihoitoa aloitettaessa saa jo digoksiinia, digoksiiniannos tulee pienentää puoleen potilaan normaaliannoksesta ja potilasta on seurattava tavallista tarkemmin useiden viikkojen ajan ritonaviiriin ja digoksiinin yhteiskäytön aloittamisen jälkeen.

Jos potilas digoksiinihoitoa aloitettaessa saa jo ritonaviiria, digoksiinihoito on aloitettava tavallista hitaammin. Digoksiinipitoisuuksia tulee seurata tavallista tiheämmin tänä aikana, ja annosta tulee tarpeen mukaan muuttaa kliinisten ja EKG-löydösten ja digoksiinipitoisuuksien perusteella.

Etinyyliestradioli

Estemenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä tulee harkita, kun ritonaviiria käytetään terapeuttisina tai pieninä annoksina, sillä ritonaviiri todennäköisesti heikentää samanaikaisesti käytettävien estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa ja muuttaa vuotoprofiilia.

Glukokortikoidit

Ritonaviiriin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4-reitin kautta metaboloituvien glukokortikoidien yhteiskäyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunaishuoren vajaatoiminta)

riski (ks. kohta 4.5).

Tratsodoni

Määrättäessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoitoa, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Tratsodoni on CYP3A4:n substraatti, ja samanaikaisen ritonaviirihoidon odotetaan suurentavan tratsodonipitoisuuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin kerta-annoksia, on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja synkopee (ks. kohta 4.5).

Rivaroksabaani

Ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka saavat rivaroksabaania, ei suositella johtuen kohonneesta verenvuodon riskistä (ks. kohta 4.5).

Riosiguaatti

Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä riosiguaattialtistusta (ks. kohta 4.5).

Vorapaksaari

Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä vorapaksaarialtistusta (ks. kohta 4.5).

Bedakiliini

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasinestäjät voivat suurentaa bedakiliinialtistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

Delamanidi

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n estäjän (ritonaviiri) kanssa voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteaasinestäjien interaktioprofiilit riippuvat siitä, mitä nimenomaista proteaasinestäjää käytetään.

Kuvaus mekanismeista, jotka vaikuttavat tai saattavat vaikuttaa proteaasinestäjien interaktioprofiileihin, ks. kohta 4.5. Ks. myös sen proteaasinestäjän valmisteyhteenveto, jonka farmakokinetiikkaa ritonaviirilla on tarkoitus tehostaa.

Sakinaviiri

Suurin sallittu ritonaviiriannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurempien ritonaviiriannosten on osoitettu aiheuttavan enemmän haittavaikutuksia. Sakinaviirin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiassa diabeettista ketoasidoosia ja maksahäiriöitä etenkin potilailla, joilla on jo jokin maksasairaus.

Sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä mikäli näitä kolmea lääkettä käytetään yhdessä, on olemassa vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasiarvojen nousuna) (ks. kohta 4.5).

Tipranaviiri

Kun tipranaviirin kanssa käytettiin samanaikaisesti ritonaviiria annoksena 200 mg, seurauksena ilmoitettiin kliinistä hepatiittia ja maksan dekompensoitua, myös joitakin kuolemantapauksia.

Erityinen tarkkaavaisuus on välttämätöntä, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, sillä näillä potilailla on suurentunut maksatoksisuuden riski.

Ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehokkuuteen.

Fosamprenaviiri

Yli 100 mg kahdesti päivässä annetun ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia lääkeyhdistelmän turvallisuudessa, eikä sitä siksi suositella.

Atatsanaviiri

Yli 100 mg kerran päivässä annetun ritonaviirin ja atatsanaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia atatsanaviirin turvallisuudessa (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), eikä sitä siksi suositella. Ainoastaan kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirensin kanssa, ritonaviiri annoksen nostoa 200 mg kerran päivässä voidaan harkita. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja atatsanaviirin valmisteyhteenvedosta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena

Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti useisiin sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymeihin, ja se voi estää hapettumista seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonaviirin ja pääasiassa CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden yhteiskäyttö voi suurentaa näiden muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja siten voimistaa tai pidentää niiden hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Tiettyjen lääkeaineiden (esim. alpratsolaamin) kohdalla ritonaviirin CYP3A4-entsyymiin kohdistuva estovaikutus saattaa heikentyä ajan myötä. Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti myös P-glykoproteiiniin, ja se saattaa estää tämän kuljettajaproteiinin toimintaa. Ritonaviirin P-glykoproteiiniin kohdistuva estovaikutus (riippumatta siitä, käytetäänkö sitä yhdessä muiden proteaasineistäjien kanssa vai ei) saattaa heikentyä ajan myötä (esim. digoksiini ja feksofenadiini – ks. taulukko ”Ritonaviirin vaikutukset ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin”). Ritonaviiri saattaa indusoida glukuronidaatiota ja CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymien välityksellä tapahtuvaa oksidaatiota ja siten lisätä näiden reittien kautta metaboloituvien lääkeaineiden biotransformaatiota sekä pienentää systeemistä altistusta tällaisille lääkeaineille, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Tärkeitä tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

Lääkkeet jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin

Seerumin ritonaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä. Siksi mäkikuisma sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, on mäkikuisman käyttö lopetettava ja mahdollisuuksien mukaan virusten määrä veressä tarkistettava. Ritonaviirin pitoisuus veressä voi suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Ritonaviiriannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Induktiovaikutus saattaa kestää vähintään kaksi viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Seerumin ritonaviiripitoisuudet saattavat muuttua tiettyjen samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden vaikutuksesta (esim. delavirdiini, efavirensi, fenytoiini ja rifampisiini). Nämä yhteisvaikutukset on mainittu alla olevassa yhteisvaikutustaulukossa.

Ritonaviirin käytön vaikutukset muihin lääkkeisiin

Yhteisvaikutukset ritonaviiriin ja proteaasiestäjien, antiretroviraalien, jotka ovat muita kuin proteaasineestäjiä ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa on listattu alla olevaan taulukkoon. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja proteaasineestäjät

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Amprenaviiri	600 12h	100 12h	Amprenaviiri ¹	↑ 64 %	↑ 5-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Lisätietoa, ks. amprenaviirin valmisteyhteenvedo.					
Atatsanaviiri	300 24h	100 24h	Atatsanaviiri	↑ 86 %	↑ 11-kertainen
			Atatsanaviiri ²	↑ 2-kertainen	↑ 3-7-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin atatsanaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 300 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä aiemmin hoidetuilla potilailla. Lisätietoa, ks. atatsanaviirin valmisteyhteenvedo.					
Darunaviiri	600, kerta-annos	100 12h	Darunaviiri	↑ 14-kertainen	
Ritonaviiri suurentaa seerumin darunaviiripitoisuuksia CYP3A4-eston takia. Darunaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistetaan darunaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Korkeampia ritonaviiri annoksia kuin 100 mg kahdesti päivässä ei ole tutkittu darunaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. darunaviirin valmisteyhteenvedo.					
Fosamprenaviiri	700 12h	100 12h	Amprenaviiri	↑ 2,4-kertainen	↑ 11-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta (peräisin fosamprenaviirista) CYP3A4-eston takia. Fosamprenaviiria on käytettävä yhdessä ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Ritonaviiriin ja fosamprenaviiriin yhteiskäyttöä ei ole tutkittu ritonaviiriannoksilla, jotka ovat olleet yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lisätietoa, ks. fosamprenaviirin valmisteyhteenvedo.					
Indinaviiri	800 12h	100 12h	Indinaviiri ³	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 12h	400 12h	Indinaviiri ³	↔	↑ 4-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava,					

mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuaiskivitaudin riski saattaa suurentua.

Nelfinaviiri	1250 12h	100 12h	Nelfinaviiri	↑ 20–39 %	ND
	750, kerta-annos	500 12h	Nelfinaviiri Ritonaviiri	↑ 152 % ↔	ND ↔

Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Sakinaviiri	1000 12h	100 12h	Sakinaviiri ⁴	↑ 15- kertainen	↑ 5- kertainen
	400 12h	400 12h	Ritonaviiri Sakinaviiri ⁴	↔ ↑ 17- kertainen	↔ ND
			Ritonaviiri	↔	↔

Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Sakinaviiria tulee käyttää vain yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen sakinaviirialtistus on samaa luokkaa tai suurempi, kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiinin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty yhdessä 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoksisuusriskin vuoksi sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa.

Lisätietoa, ks. sakinaviirin valmisteyhteenveto.

Tipranaviiri	500 12h	200 12h	Tipranaviiri	↑ 11- kertainen	↑ 29- kertainen
			Ritonaviiri	↓ 40 %	ND

Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Tipranaviiria on annettava yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. tipranaviirin valmisteyhteenveto.

ND: Ei määritetty.

1. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.
2. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa.
3. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa.

4. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja muut antiretroviraaliset aineet proteaasinestäjiä lukuun ottamatta

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Didanosiini	200 12h	600 12h 2 h myöhemmin	Didanosiini	↓ 13 %	↔
Ritonaviiri tulisi ottaa aterian yhteydessä ja didanosiini tyhjään mahaan, joten annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.					
Delavirdiini	400 8h	600 12h	Delavirdiini	↔	↔
			Ritonaviiri	↑ 50 %	↑ 75 %
Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, ritonaviiriannoksen pienentämistä voidaan harkita.					
Efavirentsi	600 24h	500 12h	Efavirentsi	↑ 21 %	
			Ritonaviiri	↑ 17 %	
Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksasentsyymien nousua).					
Maraviroki	100 12h	100 12h	Maraviroki	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuuksia CYP3A-eston takia. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan maravirokin altistusta. Lisätietoja, ks. maravirokin valmisteyhteenveto.					
Nevirapiini	200 12h	600 12h	Nevirapiini	↔	↔
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttö ei aiheuta kliinisesti relevantteja muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.					
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 12 h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
Ritonaviirin ja raltegraviirin yhteiskäyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden laskuun.					
Tsidovudiini	200 8h	300 6h	Tsidovudiini	↓ 25 %	ND
Ritonaviiri saattaa indusoida tsidovudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidovudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.					

ND: Ei määritetty

1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	--	--------------------	--	--

α₁-adrenergisten reseptorien salpaajat

Alfutsosiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
--------------	--	--	--	--

Amfetamiinijohdokset

Amfetamiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
-------------	---	--	--	--

Kipulääkkeet

Buprenorfiini	16 24 h	100 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfiini			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukuronidi metaboliitit			↔	↔

Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksien nousu ei johtanut kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei tämän vuoksi tarvita annettaessa näitä kahta yhdessä. Kun ritonaviiria käytetään yhdessä toisen proteaasi-inhibiittorin ja buprenorfiinin kanssa tulee erikoisannostus tarkastaa samanaikaisesti annettun proteaasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.

Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
--	--	--	--	--

Fentanylili	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista (mukaan lukien hengityslama) seurantaa suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
-------------	--	--	--	--

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Metadoni ¹	5, kerta-annos	500 12h,	↓ 36 %	↓ 38 %

Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamisessa tulee ottaa huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.

Morfiini

Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia glukuronidaation induktion takia.

Angina pectoris -lääkkeet

Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
--------------	--	--	--	--

Rytmihäiriölääkkeet

Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
--	---	--	--	--

Digoksiini

0,5 kerta-annos laskimoon	300 12h, 3 päivää	↑ 86 %	ND
0,4 kerta-annos suun kautta	200 12h, 13 päivää	↑ 22 %	↔

Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).

Astmalääkkeet

Teofylliini ¹	3 mg/kg 8h	500 12h	↓ 43 %	↓ 32 %
--------------------------	------------	---------	--------	--------

Samanaikainen ritonaviirihoito voi vaatia teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n indusoinnin takia.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Syöpälääkkeet ja kinaasien estäjät				
Afatinibi	20 mg kerta-annos 40 mg kerta-annos 40 mg kerta-annos	200 12 h / 1 h ennen 200 12 h / samanaikaisesti 200 12 h / 6 h jälkeen	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
Abemasiklibi	Seerumin afatinibipitoisuus saattaa nousta ritonaviirin aiheuttaman rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) sekä akuutin P-gp:n eston seurauksena. AUC- ja C _{max} -arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia käytetään yhdessä Norvirin kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenvedo). Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.			
Abemasiklibi	Abemasiklibin ja Norvirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
Apalutamidi	Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.			
Seritinibi	Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella. Seerumin seritinibipitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos seritinibia annostellaan yhdessä Norvirin kanssa. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
Dasatinibi, nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini	Seerumin vinkristiini- tai vinblastiinipitoisuudet saattavat nousta kun niitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Tämä saattaa johtaa suurentuneisiin haittavaikutusten esiintymistiheyyksiin.			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Enkorafenibi			Ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin enkorafenibipitoisuuksia, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.	
Fostamatinibi			Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, kohonnut verenpaine tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.	
Ibrutinibi			Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena, mikä suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.	
Neratinibi			Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.	
Venetoklaksi			Neratinibin ja Norvirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3). Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP 3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo). Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).	
Antikoagulantit				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
CYP3A-entsyymien ja P-glykoproteiinin estyminen johtaa rivaroksabaanin plasmapitoisuuden nousuun ja farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa				

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Vorapaksaari				
Varfariini				
S-varfariini				
R-varfariini				

kohonneeseen verenvuodon riskiin. Tämän vuoksi ritonaviirin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat rivaroksabaania.

Seerumin vorapaksaaripitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Vorapaksaarin ja Norvirin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenveto).

5, kerta-annos	400 12h	↑ 9 %		
		↓ 33 %		↓ 9 %
				↔

CYP1A2:n ja CYP2C9:n induointi pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviirihoidon aikana. R-varfariinipitoisuuksien lasku voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametreja tulisi seurata, mikäli varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa.

Antikonvulsantit

Karbamatsepiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
Natriumvalproaatti, lamotrigiini, fenytosiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri induoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja hoitovaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytosiini voi alentaa ritonaviirin seerumipitoisuuksia.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	--	--------------------	--	--

Masennuslääkkeet

Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini

Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).

Desipramiini

100 kerta-annos suun kautta 500 12h ↑ 145 % ↑ 22 %
2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C_{max}-arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa.

Tratsodoni

50, kerta-annos 200 12h ↑ 2,4-kertainen ↑ 34 %
Tratsodonihoitoon liittyvien haittatapahtumien todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.

Kihti­lääkkeet

Kolkisiini

Kolkisiinipitoisuuden voidaan olettaa suurentuvan kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4- ja P-glykoproteiinvälitteinen estäjä) on raportoitu henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Lisätietoja ks. kolkisiinin valmisteyhteenveto.

Antihistamiinit

Astemitsoli, terfenadiini

Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3).

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.			
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			

Infektiolääkkeet

Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden nousu, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini ¹	150 päivässä	500 12h,	↑ 4-kertainen	↑ 2,5-kertainen
25-O-desasetyylirifabutiinimetaboliitti			↑ 38-kertainen	↑ 16-kertainen
Rifabutiinin AUC-arvo nousee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasineistäjien kohdalla, jos proteaasineistäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Spesifiset suositukset tulee tarkistaa kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.				

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Rifampisiini				
	<p>Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa rajattu tieto osoittaa, että korkeita ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) annettaessa samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, sen lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäistä (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Korkea-annoksisessa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.</p>			
Vorikonatsoli	200 12h	400 12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 12h	100 12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	<p>Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista vorikonatsolipitoisuuksien pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.</p>			
Atovakoni				
	<p>Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.</p>			
Bedakiliini				
	<p>Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin kerta-annos bedakiliinia ja toistuvia annoksia lopinaviiria/ritonaviiria, bedakiliinin AUC-arvo suureni 22 %. Arvon suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista, ja vaikutus saattaa korostua, jos valmistaiden samanaikainen käyttö on pitkäaikaista. Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhtenveto).</p>			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Klaritromysiini	500 12h,	200 8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓ 100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeutinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			
Delamanidi	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Terveillä koehenkilöillä toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat 100 mg delamanidia kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vrk ajan, altistus delamanidin metaboliitille DM-6705 suureni 30 %. Jos delamanidin samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa pidetään tarpeellisena, DM-6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhtenveto).			
Erytromysiini, itrakonatsoli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman erytromysiini- ja itrakonatsolipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Ketokonatsoli	200 päivässä	500 12h	↑ 3,4-kertainen	↑ 55 %
	Ritonaviiri estää CYP3A-välitteistä ketokonatsolin metaboliaa. Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät, joten ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti annetaan antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria.			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Sulfametoksatsoli/Trimetopriimi ²	800/160, kerta-annos	500 12h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoiton yhteydessä.				

Psykoosilääkkeet/neuroleptit

Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.
Lurasidoni	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Ketiapiini	Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinin konsentraatio voi nousta. Norvirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä (ks. kohta 4.3).

β2-agonisti (pitkävaikutteiset)

Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten voimakasta nousua salmeterolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.
-------------	--

Kalsiumkanavan salpaajat

Amlodipiini, diltiatseemi, nifedipiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
--	--

Endoteliiniantagonistit

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Bosentaani	Bosentaanin vakaan tilan huippupitoisuus (C _{max}) ja AUC saattavat suurentua kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa.			
Riosiguaatti	Seerumin riosiguaattipitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. Riosiguaatin sekä Norvirin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto).			
Ergotjohdannaiset				
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotjohdannaisten pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet				
Sisapridi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Virusspesifiset HCV-lääkkeet				
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Norvirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.			
HCV-proteasiin estäjät				
Simepreviiri	200 kerran päivässä	100 12h	↑ 7,2-kertainen	↑ 4,7-kertainen
Ritonaviiri nostaa simepreviirin plasmapitoisuutta CYP3A4:n eston välityksellä. Ritonaviirin ja simepreviirin yhteiskäyttöä ei suositella.				

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	--	--------------------	--	--

HMG CoA-reduktaasin estäjät

Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini

Suurelta osin CYP3A-metaboliasta riippuvaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan voimakkaasti, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, esim. rabdomyolyysia, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on **vasta-aiheista** (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia riippuu vähemmän CYP3A-entsyymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Etinyyliestradioli	50 µg kerta-annos	500 12h	↓ 40 %	↓ 32 %
--------------------	-------------------	---------	--------	--------

Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofiilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressantit

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi				

Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa siklosporiinin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Lipidejä muuntavat lääkkeineet

Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Norvirin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
------------	---	--	--	--

Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät

Avanafiili	50, kerta-annos	600 12h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
	Avanafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Sildenafilfiili	100, kerta-annos	500 12h	↑ 11-kertainen	↑ 4-kertainen
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafilfiilin yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin sisällä otettava sildenafiliannos saa missään tilanteessa olla yli 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafilfiilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Tadalafiili	20, kerta-annos	200 12h	↑ 124 %	↔
<p>Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää tasolle max. 10 mg tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).</p> <p>Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhteenvedoon tutustua.</p>				
Vardenafiili	5, kerta-annos	600 12h	↑ 49- kertainen	↑ 13- kertainen
<p>Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>				

Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet

Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami

Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami- ja fluratsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta. Sen käyttäminen samanaikaisesti Norvirin kanssa saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Norvirin ja bentsodiatsepiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevat merkittävästi. Tästä syystä Norviria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annettun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Norvirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasinäestäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Norviria saadaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Triatsolaami	0,125 kerta-annos	200, 4 annosta	↑ >20-kertainen	↑ 87 %
	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Petidiini	50 kerta-annos suun kautta	500 12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidiinimetaboliitti			↑ 47 %	↑ 87 %
	Petidiinin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet nousevat. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien nousu saattaa suurentaa keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.			
Alpratsolaami	1, kerta-annos	200 12h, 2 vrk 500 12h, 10 vrk	↑ 2,5-kertainen ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
	Ritonaviirin käytön aloittaminen estä alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiria oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia todettu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin yhteiskäytön ensimmäisinä päivinä ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktiovaikutus kehittyy.			
Buspironi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman buspironipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Unilääkkeet				
Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28 %	↑ 22 %
	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	--	--------------------	--	--

Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet

Bupropioni	150	100 12h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 12h	↓ 66 %	↓ 62 %

Bupropioni metabolisoituu ensisijaisesti CYP2B6:n kautta. Vähentyneet bupropionitasot ovat odotettavissa, kun sitä käytetään yhdessä toistuvien ritonaviiriannosten kanssa. Tämän vaikutuksen on ajateltu johtuvan bupropionin metabolian induktiosta. Koska ritonaviirin on osoitettu myös estävän CYP2B6:ta *in vitro*, bupropionin suositeltuja annoksia ei tulisi suurentaa. Päinvastoin kuin pitkäkestoisesti annettun ritonaviirin, bupropionin ja lyhytkestoisesti annettujen ritonaviiriannosten (200 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) välillä ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta. Tämä antaa viitteitä siitä, että bupropionin pitoisuuden aleneminen alkaa vasta useita päiviä yhtäaikaisesti annettun ritonaviirin aloituksen jälkeen.

Steroidit

Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86 %), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Samankaltaiset vaikutukset ovat mahdollisia myös muiden CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin ja triamsinolonin, käytön yhteydessä. Siksi antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa
--	---

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman deksametasonipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Prednisoloni	20	200 12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Prednisoloni metaboliitin AUC-arvo suureni 37 % 4 päivän ja 28 % 14 päivän ritonaviiri annon aikana.			

Kilpirauhashormonikorvaushoito

Levotyroksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. Levotyroksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan ritonaviirihoito aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.
----------------	---

ND: Ei määritetty

1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.
 2. Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.
-

Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia ja neurologisia vaikutuksia on ilmoitettu silloin, kun ritonaviiria on käytetty samanaikaisesti disopyramidin, meksiletiinin tai nefatsodonin kanssa. Lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Yllä lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi on syytä muistaa, että koska ritonaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, samanaikaisesti käytettävien muiden lääkeaineiden syrjäyttäminen proteiiniinsitoutumiskohdasta saattaa voimistaa terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Tärkeitä tietoja lääkeyhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkemmat tiedot haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista löytyvät samanaikaisesti käytettävän

proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkitsevässä määrin ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18 %).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suuri määrä naisia on altistunut ritonaviirille raskauden aikana (6100 elävänä syntyneitä lasta). Näistä lapsista 2800 altistui ritonaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Tiedot on saatu pääasiassa tapauksista, joissa ritonaviiria käytettiin yhdistelmähoidon osana eli terapeuttisia annoksia pienempinä annoksina muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostamiseen. Näiden tietojen perusteella ritonaviiri ei lisää synnyntäisten vaurioiden määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Norviria voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Ritonaviiri vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Sen vuoksi pitäisi käyttää vaihtoehtoja, tehokasta ja turvallista ehkäisy menetelmää hoidon aikana.

Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen perusteella ritonaviiri erittyy äidinmaitoon.

Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokituille lapselle tai vaikutuksesta maidontuotantoon ei ole olemassa tietoja. 1) HIV:n tartuntariskin (HIV-negatiivisilla imeväisillä), 2) virusresistenssin kehittymisen mahdollisuuden (HIV-positiivisilla imeväisillä) ja 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuksien takia HIV-tartunnan saaneiden äitien ei tule imettää lapsiaan, jos he käyttävät Norviria.

Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ritonaviiria käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, joka on otettava huomioon ajaessa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, hoitoon liittyvät haittavaikutukset riippuvat siitä, mitä proteaasineistäjää käytetään. Tietoja haittavaikutuksista, ks. kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvedo.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus aikuisilla potilailla

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ritonaviiria yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, olivat maha-suolikanavaan liittyviä (mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu (ylä- ja alavatsa)), neurologisia häiriöitä (mukaan lukien parestesia ja suun parestesia) sekä väsymys tai heikkous.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviiriin, on ilmoitettu. Kunkin luokan haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tapahtumat, joiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu tuntematon, havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen aikuispotilailla todetut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleiset	Valkosolun määrän pieneneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä)
	Melko harvinaiset	Diabetes mellitus
	Harvinaiset	Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleiset	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
	Yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuustila, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleiset	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleiset	Kohonnut verenpaine, hypotensio mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu (ylä- ja alavatsa), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyytitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia
	Yleiset	Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluktiauti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)

	Yleiset	Akne
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleiset	Lihastulehdus, rabdomyolyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Munuaiskivitauti
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsytys, mukaan lukien astenia, punastuminen, kuumuuden tunne
	Yleiset	Kuume, painonlasku
Tutkimukset	Yleiset	Kohonnut amylaasi, vapaan ja kokonaistyroksiinin (T ₄) lasku
	Melko harvinaiset	Kohonnut glukoosi, kohonnut magnesium, kohonnut alkalinen fosfataasi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Normaaliarvon ylärajaan verrattuna yli viisinkertaisia maksan transaminaasiarvoja, kliinistä hepatiittia ja keltaisuutta on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviiria yksinään tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on vaikea immuunikato, antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa voi kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen patogeenien aiheuttama infektiio. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmentyä monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonaviirihoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien myös potilaat, joille oli kehittynyt hypertriglyseridemia. Myös joitakin kuolemantapauksia on havaittu. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV, on riski veren kohonneeseen triglyseridipitoisuuteen sekä pankreatiittiin (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Norvirin turvallisuusprofiili alle 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille on samanlainen kuin aikuisille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kokemukset ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat vähäiset. Kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas otti ritonaviiria 1500 mg/vrk kahden päivän ajan ja ilmoitti tuntohäiriöstä, joka hävisi, kun annosta pienennettiin. Yksi munuaisten vajaatoimintatapaus ja siihen liittyvä eosinofilia on ilmoitettu.

Eläimillä (hiiri ja rotta) havaittuja toksisuusoireita olivat aktiivisuuden lasku, ataksia, dyspnea ja vapina.

Hoito

Ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Lääkkeen liukoisuuden ja mahdollisen suolen seinämän läpi tapahtuvan eliminaation vuoksi voidaan yliannostuksen hoitoon mahdollisesti käyttää vatsahuuhtelua ja aktiivihiiltä. Koska ritonaviiri metaboloituu suureksi osaksi maksassa ja sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä lääkemääriä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasineestäjät ATC-koodi: J05AE03

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Ritonaviirin teho farmakokinetiikan tehostajana johtuu siitä, että se on voimakas CYP3A-välitteisen metabolian estäjä. Tehostusvaikutuksen voimakkuus riippuu samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän metaboliareiteistä ja vaikutuksista ritonaviirin metaboliaan. Samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän metabolian maksimaalinen estovaikutus saavutetaan yleensä ritonaviiriannoksilla, jotka vaihtelevat tasolta 100 mg vuorokaudessa tasolle 200 mg kahdesti vuorokaudessa, ja se riippuu samanaikaisesti käytettävästä proteaasineestäjästä. Lisätietoa ritonaviirin vaikutuksista samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän metaboliaan, ks. kohta 4.5 sekä kyseisen samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Ritonaviiri on oraalisesti vaikuttava HIV-1- ja HIV-2-aspartyyliproteaasin peptidomimeettinen estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan *gag-pol*-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu sellaisia morfologialtaan epäkypsiä HIV-partikkeleita, jotka eivät pysty aloittamaan uusia infektiokyklejä. Ritonaviirilla on selektiivinen affiniteetti HIV-proteaasiin ja sillä on vain vähäinen ihmisen aspartyyliproteaasia estävä vaikutus.

Ritonaviiri oli ensimmäinen proteaasineestäjä (myyntilupa myönnettiin vuonna 1996), jonka teho todistettiin kliinisiä lopputapauksia hyödyntäneessä tutkimuksessa. Kliinisessä työssä ritonaviiria käytetään kuitenkin lähinnä muiden proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana, koska sillä on muiden lääkeaineiden metaboliaa estäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 45 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausa 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurin keskimääräinen (95 % ylempään luottamusväliin sidottu) ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5,5 (7,6) annoksella 400 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Päivänä 3 mitattu ritonaviirialtistus oli noin 1,5-kertainen verrattuna annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettavaan vakaan tilan altistukseen. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt ≥ 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,0–24,0 ms 12 tunnin aikana lääkkeenannon jälkeen. Suurin todettu PR-väli oli 252 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen johtumiskatkosta (ks. kohta 4.4).

Resistenssi

Ritonaviiriresistenttejä HIV-1-isolaatteja on valikoitunut *in vitro*, ja niitä on eristetty terapeuttisia ritonaviiriannoksia saaneilta potilailta.

Ritonaviirin antiretroviraalisen vaikutuksen heikkeneminen liittyy pääosin proteaasimutaatioihin V82A/F/T/S ja I84V. Myös muiden proteaasigeenin mutaatioiden kertyminen (myös kohdissa 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) voi vaikuttaa ritonaviiriresistenssin kehittymiseen. Yleensä ritonaviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden kertyminen voi ristiresistenssin vuoksi vähentää alttiutta muiden proteaasimestäjien valikoimiseen. Spesifisiä tietoja proteaasimutaatioista, jotka heikentävät näiden lääkeaineiden aikaansaamaa vastetta, löytyy muiden proteaasimestäjien valmisteyhteenvedoista sekä virallisista päivityksistä.

Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

Ritonaviirin vaikutukset (yksinään tai muihin antiretroviraalisiin aineisiin kombinoituna) taudin biologisiin markkereihin, esim. CD4-soluarvoon ja virus-RNA:han, analysoitiin useissa tutkimuksissa HIV-1-positiivisilla potilailla. Seuraavat tutkimukset ovat niistä tärkeimmät.

Käyttö aikuisilla

Vuonna 1996 loppuun viety kontrolloitu tutkimus ritonaviirilla add-on-hoitona HIV-1-positiivisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet perusteellista nukleosidianalogihoitoa ja joilla lähtötason CD4-soluarvo oli ≤ 100 solua/ μ l, osoitti, että kuolleisuus ja AIDSiin liittyvät tapahtumat vähenivät. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 16 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä $-0,79 \log_{10}$ (maksimaalinen keskimääräinen lasku oli $1,29 \log_{10}$) ja kontrolliryhmässä $-0,01 \log_{10}$. Tässä tutkimuksessa yleisimmin käytetyt nukleosidit olivat tsidovudiini, stavudiini, didanosiiini ja tsalsitabiini.

Vuonna 1996 loppuun viedyssä tutkimuksessa, johon kuului HIV-1-infektion varhaisemmassa vaiheessa olevia potilaita (CD4 200–500 solua/ μ l), jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ritonaviiri tsidovudiiniin kombinoituna tai yksinään vähensi viruskuormaa plasmassa ja suurensi CD4-arvoa. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 48 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä $-0,88 \log_{10}$, ritonaviiri + tsidovudiiniryhmässä $-0,66 \log_{10}$ ja tsidovudiiniryhmässä $-0,42 \log_{10}$.

Ritonaviirihoidon jatkamista tulee punnita viruskuorman perusteella resistenssimahdollisuuden vuoksi, kuten on kuvattu kohdassa 4.1.

Käyttö lapsilla

Vuonna 1998 loppuun viedyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin HIV-positiivisia, kliinisesti stabiileja lapsia, saatiin merkitsevä ero ($p = 0.03$) määritettävissä RNA-tasoissa kolmoishoidon (ritonaviiri, tsidovudiini ja lamivudiini) eduksi 48 viikon hoidon jälkeen.

Vuonna 2003 loppuun viedyssä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineistäjiä tai lamivudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia annoksena 160 mg/m² aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia annoksena 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaieanalyysissä (ITT) 72 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -arvo oli pienentynyt ≤ 400 kopiaan/ml viikon 16 kohdalla ja 36 %:lla potilaista viikon 104 kohdalla. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 loppuun viedyssä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineistäjiä eikä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaieanalyysissä (ITT) plasman HIV-1 RNA -arvo laski viikkoon 48 mennessä tasolle ≤ 400 kopiota/ml 50 %:lla 350 mg/m² saaneista ja 57 %:lla 450 mg/m² saaneista potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Koska ritonaviirista ei ole olemassa parenteraalista valmistemuotoa, imeytymisastetta ja absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Ritonaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin toistoannoksilla ei-paastoavilla, vapaaehtoisilla HIV-positiivisilla aikuisilla. Toistettuina annoksina ritonaviirin kumuloituminen on hieman vähäisempää kuin mitä kerta-annoksen perusteella voisi päätellä, mikä johtuu aikaan ja annokseen liittyvästä näennäisen puhdistuman (Cl/F) suurenemisesta. Ritonaviirin minimipitoisuuden havaittiin pienenevän ajan kuluessa johtuen mahdollisesti entsyymi-induktiosta, mutta se näytti vakiintuvan kahden viikon kuluessa. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli noin neljä tuntia annoksen suurentamisesta huolimatta. Keskimääräinen munuaispuhdistuma oli alle 0,1 l/h ja pysyi lähes vakiona eri annoksilla.

Eri ritonaviiriannostuksilla todetut farmakokineettiset parametrit on esitetty seuraavassa taulukossa.

	Ritonaviiriannostus				
	100 mg kerran päivässä	100 mg kahdesti päivässä ¹	200 mg kerran päivässä	200 mg kahdesti päivässä	600 mg kahdesti päivässä
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 tai 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3–5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Arvot ilmoitettu geometrisina keskiarvoina. Huom.: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukon vaihtoehdoissa aterian jälkeen.

Ruoran vaikutus suun kautta otettavan valmisteen imeytymiseen

Kun 100 mg kerta-annos ritonaviirioraalisuspensiota annettiin kohtalaisesti rasvaa (617 kcal, 29 % kaloreista rasvasta) sisältävän aterian yhteydessä, ritonaviirin AUC_{inf}-arvo pieneni keskimäärin 23 % ja C_{max} -arvo keskimäärin 39 % verrattuna ottoon tyhjään mahaan. Kun valmistetta annettiin runsaasti rasvaa (917 kcal, 60 % kaloreista rasvasta) sisältävän aterian yhteydessä, ritonaviirin AUC_{inf}-arvo pieneni keskimäärin 32 % ja C_{max} -arvo keskimäärin 49 % verrattuna ottoon tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Ritonaviirin näennäinen jakautumistilavuus (V_B/F) on noin 20–40 l yhden 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Noin 98–99 % ritonaviirista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 1,0–100 µg/ml. Ritonaviiri sitoutuu ihmisen alfa-1-happamaan glykoproteiiniin (AAG) ja ihmisen seerumin albumiiniin (HSA) vastaavalla affiniteetillä.

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ^{14}C -merkityn ritonaviirin jakautumisesta kudoksiin suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudos–plasma-suhteeksi noin 1, mikä viittaa siihen, että ritonaviiri jakautuu imukudoksiin. Ritonaviirin kulkeutuminen aivoihin on vähäistä.

Biotransformaatio

Ritonaviirin todettiin metaboloituvan suureksi osaksi maksan sytokromi P450 -järjestelmässä, pääasiassa CYP3A-isoentsyymiryhmän ja vähemmässä määrin myös CYP2D6-isoformin vaikutuksesta. Sekä eläinkokeet että *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että ritonaviiri metaboloituu pääasiassa oksidatiivisesti. Ihmisestä on löydetty neljä ritonaviirin metaboliittia. Tärkein metaboliitti on isopropyylitiatsolin oksidatiivinen metaboliitti (M-2), jolla on samantyyppinen antiviraalinen vaikutus kuin kanta-aineella. M-2:n AUC-arvo oli kuitenkin noin 3 % kanta-aineen AUC-arvosta.

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu olevan huomattavia vaikutuksia muiden proteaasineistäjien (sekä muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden) farmakokinetiikkaan, ja muut proteaasineistäjät saattavat vaikuttaa ritonaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoitui pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86 % radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatiotie. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Erityisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja C_{\max} -arvojen välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja. Ritonaviirin farmakokineettisillä parametreilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ruumiinpainoon eikä kehon rasvattomaan massaan. Ritonaviirin plasmapitoisuudet 50–70-vuotiailla potilailla, kun annoksena oli 100 mg yhdistettynä lopinaviiriin tai suuremmilla annoksilla ilman toista proteaasineistäjää, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kun ritonaviiria annettiin toistuvina annoksina terveille vapaaehtoisille (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja tutkittaville, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B, 400 mg kahdesti vuorokaudessa), ei ritonaviirialtistuksessa annoksen normalisoimisen jälkeen havaittu merkitsevää eroa näiden kahden ryhmän välillä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviirin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman muutoksia.

Pediatriset potilaat

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla yli 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 250–400 mg/m² kahdesti päivässä. Lapsipotilailla, jotka saivat 350–400 mg/m² ritonaviiria kahdesti päivässä, oli vastaavat ritonaviiripitoisuudet kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) oli yli 2-vuotiailla lapsipotilailla noin 1,5–1,7 kertaa nopeampi kuin aikuisilla.

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla alle 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 350–450 mg/m² kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa ritonaviiripitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja olivat hieman pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) pieneni iän myötä siten, että mediaaniarvot olivat alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla 9,0 l/h/m², 3–6 kuukauden ikäisillä lapsilla 7,8 l/h/m² ja 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla 4,4 l/h/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa kokeissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuaiset. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jyrksijöillä ritonaviirilla tehdyissä kokeissa, mutta koirilla tätä ei ole havaittu. Elektronimikroskooppitutkimus osoitti, että nämä verkkokalvomutokset saattavat olla sekundaarisia fosfolipidoosille. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut viitteitä lääkkeen aiheuttamista silmämuutoksista ihmisillä. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjaantuivat ritonaviirin käytön lopettamisen jälkeen. Kliiniset humaanitutkimukset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa. Munuaismuutoksia mukaan lukien tubulaarinen degeneraatio, krooninen tulehdus ja proteinuria havaittiin rotilla ja niiden uskotaan johtuvan lajille ominaisesta spontaanista sairaudesta. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia munuaisissa.

Rotilla sikiönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annostuksella. Kaneilla sikiönkehitykseen kohdistuvat toksiset vaikutukset (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmenivät emolle toksisella annostuksella.

Ritonaviirilla ei todettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta *in vitro* ja *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuului Amesin takaisinmutaatiotutkimus *S. typhimurium* ja *E. coli* -bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomiaberraatiotestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla suoritetuissa pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla on havaittu näille lajeille ominaisia tuumorigeenisia vaikutuksia, mutta tällä ei katsota olevan merkitystä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

kopovidoni
sorbitaanilauraatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Seuraa sekoitusohjeita ruokaan ja juomaan kohdan 4.2 mukaisesti ja käytä 2 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyeteeni/alumiini/polyeteenitereftalaattifolioannospussi. Kotelossa 30 annospussia. Pakkauksessa myös sekoituskuppi ja kaksi 10 ml:n kalibroitua mittaruiskua.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kehota potilasta tai hoitavaa henkilöä katsomaan tarkemmat tiedot Norvir-oraalisuspension valmistelusta ja annosta pakkausselosteen kohdasta 3.

Anto ruoan kanssa:

- Kaada annospussin koko sisältö pieneen määrään pehmeää ruokaa (esim. omenasose tai vaniljavanukas). Kaikki pehmeä ruoka on annettava 2 tunnin kuluessa.

Anto nesteen kanssa:

Annospussin koko sisältö on sekoitettava 9,4 ml:aan nestettä (vesi, maitokaakao tai äidinmaidonkorvike), jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 10 mg/ml. Potilasta/hoitavaa henkilöä on kehoitettava noudattamaan seuraavia ohjeita:

- Mittaruisku ja sekoituskuppi pestään lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella, huuhdellaan ja annetaan kuivua ennen ensimmäistä käyttöä.
- Vedä pakkauksen mittaruiskuun 9,4 ml nestettä, poista kuplat ja ruiskuta neste sekoituskuppiin. Kaikki mittaukset on tehtävä ruiskulla ml-asteikkoa käyttäen.
- Kaada yhden annospussin (100 mg) koko sisältö sekoituskuppiin.
- Sulje kansi ja ravista voimakkaasti vähintään 90 sekunnin ajan, kunnes kaikki paakut ovat lienneet.
- Anna nesteen seistä 10 minuutin ajan, jotta valtaosa kuplista häviää.
- Mittaa ja anna määrätty millilitramäärä pakkauksen mittaruiskulla (ks. kohta 4.2). Muista poistaa kuplat ennen annoksen antoa.
- Kun jauhe on sekoittunut, valmistettu suspensio on käytettävä 2 tunnin kuluessa.
- Hävitä kaikki sekoituskuppiin jäljelle jäänyt seos.
- Mittaruisku ja sekoituskuppi on puhdistettava välittömästi lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella käytön jälkeen.
- Jos ruisku rikkoutuu tai sitä on vaikea käyttää, ruisku on hävitettävä ja käyttöön on otettava uusi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/016/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 elokuu 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 elokuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, soikea, tablettiin on merkitty ”NK” toiselle puolelle.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HIV-1-infektion hoitoon (aikuiset ja vähintään 2 vuoden ikäiset lapset).

4.2 Annostus ja antotapa

Ritonaviiria saavat määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtyneet lääkärit.

Kalvopäällysteiset ritonaviiritabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (katso kohta 5.2).

Norvir-tabletit pitää niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

Annostus

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana muiden proteaasineestäjien kanssa, pitää tutustua kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteen vetoon.

Ritonaviiria saa käyttää seuraavien HIV-1-proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana alla kuvattuina annoksina.

Aikuiset

Amprenaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa.

Fosamprenaviiri 700 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmävalmiste (lopinaviiri/ritonaviiri) 400 mg/100 mg tai 800 mg/200 mg.

Sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa.

Aloitussannos potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa: sakinaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan. Sen jälkeen sakinaviiri 1000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille.

Tipranaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Tipranaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa käyttää potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu. Darunaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä. Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa voidaan käyttää joillekin potilaille, jotka ovat saaneet antiretroviraalista lääkettä aiemmin. Katso tarkemmat tiedot darunaviirin valmisteyhteenvedosta kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä. Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Lapset ja nuoret

Ritonaviiria suositellaan 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Tarkemmat annossuositukset, ks. muiden sellaisten proteaasineestäjien valmisteyhteenvedot, jotka on hyväksytty yhteiskäyttöön ritonaviirin kanssa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviiri metaboloituu pääosin maksassa, joten sen varovainen käyttö farmakokinetiikan tehostajana saattaa olla mahdollista munuaisten vajaatoimintapotilailla riippuen siitä, minkä spesifisen proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tarkemmat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilailla, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenvedo.

Maksan vajaatoiminta

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana, jos potilaalla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.3). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on stabiili vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) ilman dekompensoitua, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana, sillä samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän pitoisuudet voivat nousta. Tarkat suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana maksan vajaatoimintapotilailla riippuvat siitä, minkä proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Tarkat annostusohjeet tässä potilasryhmässä, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenvedo.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Aikuiset

Suosittelava annos Norvir kalvopäällysteisiä tabletteja on 600 mg (6 tablettia) kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1200 mg vuorokaudessa) suun kautta.

Ritonaviiriannoksen asteittainen nostaminen hoidon alkuvaiheessa saattaa parantaa sietokykyä. Aloitusannoksen tulee olla 300 mg (3 tablettia) kahdesti päivässä kolmen päivän ajan ja annosta tulee nostaa korkeintaan 14 päivän ajan kuluessa 100 mg (1 tabletti) kahdesti päivässä kunnes annos on 600 mg kahdesti päivässä. Annostelun 300 mg kahdesti päivässä ei tule kestää 3 päivää kauempaa.

Lapset ja nuoret (vähintään 2-vuoden ikäiset)

Norvirin suositusannos lapsilla on 350 mg/m² suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Norvirin aloitusannos on 250 mg/m² ja annosta lisätään 2–3 päivän välein 50 mg/m² kahdesti päivässä (ks. Norvir 100 mg jauhe oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo).

Vanhemmilla lapsilla oraalisuspension vaihtoa ylläpitovaiheessa tableteiksi tulee harkita.

Jauhe oraalisuspensiota varten -annoksen muuntaminen tablettiannokseksi lapsilla:

Jauhe oraalisuspensiota varten	Tablettiannos
176 mg (17,6 ml) kahdesti päivässä	200 mg aamulla ja 200 mg illalla
262,5 mg (26,4 ml) kahdesti päivässä	300 mg aamulla ja 300 mg illalla
350 mg (35,0 ml) kahdesti päivässä	400 mg aamulla ja 300 mg illalla
438 mg (43,8 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 400 mg illalla
526 mg (52,6 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 500 mg illalla

Norviria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä kohderyhmällä puuttuvat.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Farmakokinetiikkatiedot osoittavat ettei annoksen muuttaminen ole tarpeellista iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tällä hetkellä erityisesti tätä potilasryhmää koskevia tietoja ei ole, eikä spesifisiä annossuosituksia voida antaa. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Koska ritonaviiri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiiniin, on epätodennäköistä, että ritonaviiri poistuisi merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Ritonaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääosin maksan kautta. Farmakokinetiikkatiedot osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Norvirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos ritonaviiria käytetään muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostajana, tarkista vasta-aiheet samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta.

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana eikä antiretroviraalisena aineena, jos potilaalla on dekompensoitu maksasairaus.

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ritonaviiri estää voimakkaasti CYP3A- ja CYP2D6-välitteistä metaboliaa. Seuraavat lääkeaineet ovat vasta-aiheisia ritonaviirihoidon yhteydessä, ja ellei toisin mainita, vasta-aihe perustuu ritonaviirin kykyyn estää kyseisen lääkeaineen metaboliaa, jolloin kyseisen lääkeaineen pitoisuus nousee ja kliinisesti merkittävien haittavaikutusten riski suurenee.

Ritonaviirin entsyymejä muuttava vaikutus saattaa riippua annoksesta. Joidenkin valmisteiden kohdalla vasta-aiheet saattavat olla aiheellisempia jos ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena eikä farmakokinetiikan tehostajana (esim. rifabutiini ja vorikonatsoli):

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkkeaineet	Perustelu
Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus		
α_1 -salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotoniaa (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksien nousu lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris - lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, enkainidi, dronedaroni, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden ja muiden näille lääkkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuudet nousevat.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai yli) ja vorikonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet laskevat, ja lääke saattaa menettää tehonsa (ks. kohta 4.5)
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Kihti-lääkkeet	Kolkisiini	Potentiaalinen vakava ja/tai henkeäuhkaava reaktio potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin (500 mg kahdesti päivässä) ja rifabutiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska seerumin rifabutiinipitoisuuksien nousu lisää haittavaikutusten kuten uveitin riskiä (ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana yhdessä rifabutiinin kanssa on annettu kohdassa 4.5.
Psykoosilääkkeet/ Neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).

	Klotsapiini, pimotsidi	Plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksien nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotjohdannaiset	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergotjohdannaisten pitoisuudet plasmassa nousevat. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen (esim. vasospasmi ja iskemia).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Lipidejä muuntavat lääkkeet		
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5-inhibiittori	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilafiili	Käyttö on vasta-aiheista vain silloin, kun sildenafiliä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafiliin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4. ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet	Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta otettavamidatsolaami ja triatsolaami	Plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami-, fluratsepaami-, suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. (Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa ks. kohta 4.5.)
Ritonaviiripitoisuus pienenee		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää sen kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ritonaviiri ei paranna HIV-1-infektiota eikä AIDSia. Ritonaviiria tai mitä tahansa muuta antiretroviraalista hoitoa saaville potilaille voi edelleen kehittyä opportunisti-infektioita ja muita HIV-1-infektioon liittyviä komplikaatioita.

Kun ritonaviiria käytetään muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostajana, on kaikki kyseiseen proteaasineistäjään liittyvät varoitukset ja varotoimenpiteet otettava huomioon. Siksi kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvedon on tutustuttava.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana

Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö

Potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti mikäli ripulia esiintyy. Ritonaviirihoidon aikana esiintyy melko usein ripulia, mikä saattaa heikentää ritonaviirin ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden imeytymistä ja tehokkuutta (heikentyneen hoitomyöntyvyyden vuoksi). Ritonaviirin käyttöön liittyvä vakava ja itsepintainen oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt.

Hemofilia

Proteaasineistäjähoitoa saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja mustelmia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäksi annos hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasineistäjähoitoon jatkaminen tai keskeytetyn hoidon uudelleen aloittaminen oli mahdollista. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Haimatulehdus

Haimatulehduksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla esiintyy haimatulehdukseen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen poikkeavuuksia (esim. kohonneet seerumin lipaasi- tai amylaasiarvot). Jos potilaalla esiintyy näitä merkkejä tai oireita, hänen tilansa tulee arvioida. Jos potilaalla todetaan haimatulehdus, Norvir-hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.8).

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART-hoidon) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama oireeton tai residuaalinen infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Olennaisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immunitetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksasairaus

Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on dekompensoitu maksasairaus (ks. kohta 4.2). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Poikkeavuudet maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaissairaus

Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. myös kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikentymistä, kohonnutta kreatiniinia, hypofosfatemiaa ja proksimaalisen munuaistiehyen häiriöitä (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia kliinisessä työssä (ks. kohta 4.8).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

PR-välin piteneminen

Ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli taustalla rakenteellinen sydänvika ja johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Norviria tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon, kun ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena. Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet eivät välttämättä päde, jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana annostasolla 100 mg tai 200 mg. Jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, kaikki kyseistä proteaasimestäjästä koskevat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon. Kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 tietojen perusteella on pääteltävä, pätevätkö seuraavassa annetut tiedot vai eivät.

PDE5:n estäjät

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafiliä tai tadalafilia erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa ritonaviirihoitoa. Ritonaviirin ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan näiden lääkeaineiden pitoisuuksia huomattavasti, ja tämä voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten hypotensiota tai erektion pitkittymistä (ks. kohta 4.5). Avanafiilin tai vardenafiilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sildenafilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista potilailla, joilla on kohonnut keuhkovaltimopaine (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu paljolti CYP3A-entsyymistä. Ritonaviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei siksi suositella myopatiariskin (esim. rbdomyolyysiriskin) suurenemisen vuoksi. Varovaisuutta on

noudatettava ja annoksen pienentämistä harkittava myös, jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A:n kautta. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Kolkisiini

Potilaita, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A4:n estäjillä kuten ritonaviirilla on raportoitu henkeuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Digoksiini

Määrättäessä digoksiinihoitoa saavalle potilaalle ritonaviiria, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska ritonaviirin ja digoksiinin samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan digoksiinipitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat ajan mittaan laskea (ks. kohta 4.5).

Jos potilas ritonaviirihoitoa aloitettaessa saa jo digoksiinia, digoksiiniannos tulee pienentää puoleen potilaan normaaliannoksesta ja potilasta on seurattava tavallista tarkemmin useiden viikkojen ajan ritonaviirin ja digoksiinin yhteiskäytön aloittamisen jälkeen.

Jos potilas digoksiinihoitoa aloitettaessa saa jo ritonaviiria, digoksiinihoito on aloitettava tavallista hitaammin. Digoksiinipitoisuuksia tulee seurata tavallista tiheämmin tänä aikana, ja annosta tulee tarpeen mukaan muuttaa kliinisten ja EKG-löydösten ja digoksiinipitoisuuksien perusteella.

Etinyyliestradioli

Estemenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä tulee harkita, kun ritonaviiria käytetään terapeuttisina tai pieninä annoksina, sillä ritonaviiri todennäköisesti heikentää samanaikaisesti käytettävien estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa ja muuttaa vuotoprofiilia.

Glukokortikoidit

Ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4-reitin kautta metaboloituvien glukokortikoidien yhteiskäyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunaishuoren vajaatoiminta) riski (ks. kohta 4.5).

Tratsodoni

Määrättäessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoitoa, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Tratsodoni on CYP3A4:n substraatti, ja samanaikaisen ritonaviirihoiton odotetaan suurentavan tratsodonipitoisuuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin kerta-annoksia, on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja synkopee (ks. kohta 4.5).

Rivaroksabaani

Ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka saavat rivaroksabaania, ei suositella johtuen kohonneesta verenvuodon riskistä (ks. kohta 4.5).

Riosiguaatti

Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä riosiguaattialtistusta (ks. kohta 4.5).

Vorapaksaari

Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä vorapaksaarialtistusta (ks. kohta 4.5).

Bedakiliini

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasinestäjät voivat suurentaa bedakiliinialtistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

Delamanidi

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n estäjän (ritonaviiri) kanssa voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteaasinestäjien interaktioprofiilit riippuvat siitä, mitä nimenomaista proteaasinestäjää käytetään.

Kuvaus mekanismeista, jotka vaikuttavat tai saattavat vaikuttaa proteaasinestäjien interaktioprofiileihin, ks. kohta 4.5. Ks. myös sen proteaasinestäjän valmisteyhteenveto, jonka farmakokinetiikkaa ritonaviirilla on tarkoitus tehostaa.

Sakinaviiri

Suurin sallittu ritonaviiriannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurempien ritonaviiriannosten on osoitettu aiheuttavan enemmän haittavaikutuksia. Sakinaviirin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiassa diabeettista ketoasidoosia ja maksahäiriöitä etenkin potilailla, joilla on jo jokin maksasairaus.

Sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä mikäli näitä kolmea lääkettä käytetään yhdessä, on olemassa vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasiarvojen nousuna) (ks. kohta 4.5).

Tipranaviiri

Kun tipranaviirin kanssa käytettiin samanaikaisesti ritonaviiria annoksena 200 mg, seurauksena ilmoitettiin kliinistä hepatiittia ja maksan dekompensoitua, myös joitakin kuolemantapauksia. Erityinen tarkkaavaisuus on välttämätöntä, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, sillä näillä potilailla on suurentunut maksatoksisuuden riski.

Ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehokkuuteen.

Fosamprenaviiri

Yli 100 mg kahdesti päivässä annetun ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia lääkeyhdistelmän turvallisuudessa, eikä sitä siksi suositella.

Atatsanaviiri

Yli 100 mg kerran päivässä annetun ritonaviirin ja atatsanaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia atatsanaviirin turvallisuudessa (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), eikä sitä siksi suositella. Ainoastaan kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirensin kanssa, ritonaviiri annoksen nostoa 200 mg kerran päivässä voidaan harkita. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja atatsanaviirin valmisteyhteenvedosta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena

Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti useisiin sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymeihin, ja se voi estää hapettumista seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonaviirin ja pääasiassa CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden yhteiskäyttö voi suurentaa näiden muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja siten voimistaa tai pidentää niiden hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Tiettyjen lääkeaineiden (esim. alpratsolaamin) kohdalla ritonaviirin CYP3A4-entsyymiin kohdistuva estovaikutus saattaa heikentyä ajan myötä. Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti myös P-glykoproteiiniin, ja se saattaa estää tämän kuljettajaproteiinin toimintaa. Ritonaviirin P-glykoproteiiniin kohdistuva estovaikutus (riippumatta siitä, käytetäänkö sitä yhdessä muiden proteaasineistäjien kanssa vai ei) saattaa heikentyä ajan myötä (esim. digoksiini ja feksofenadiini – ks. alla oleva taulukko ”Ritonaviirin vaikutukset ei-antiretroviraali lääkkeisiin”). Ritonaviiri saattaa indusoida glukuronidaatiota ja CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymien välityksellä tapahtuvaa oksidaatiota ja siten lisätä näiden reittien kautta metaboloituvien lääkeaineiden biotransformaatiota sekä pienentää systeemistä altistusta tällaisille lääkeaineille, mikä saattaa heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Tärkeitä tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvetoista.

Lääkkeet jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin

Seerumin ritonaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä. Siksi mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, on mäkikuisman käyttö lopetettava ja mahdollisuuksien mukaan virusten määrä veressä tarkistettava. Ritonaviirin pitoisuus veressä voi suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Ritonaviiriannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Induktiovaikutus saattaa kestää vähintään kaksi viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Seerumin ritonaviiripitoisuudet saattavat muuttua tiettyjen samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden vaikutuksesta (esim. delavirdiini, efavirensi, fenytoiini ja rifampisiini). Nämä yhteisvaikutukset on mainittu alla olevassa yhteisvaikutustaulukossa.

Ritonaviirin käytön vaikutukset muihin lääkkeisiin

Yhteisvaikutukset ritonaviirin ja proteaasineistäjien, antiretroviraalien, jotka ovat muita kuin proteaasineistäjiä ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa on listattu allaolevaan taulukkoon. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja proteaasineistäjät

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C_{min}
Amprenaviiri	600 12h	100 12h	Amprenaviiri ¹	↑ 64 %	↑ 5-kertainen

Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Lisätietoa, ks. amprenaviirin valmisteyhteenveto.

Atatsanaviiri	300 24h	100 24h	Atatsanaviiri	↑ 86 %	↑ 11- kertainen
			Atatsanaviiri ²	↑ 2- kertainen	↑ 3-7- kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin atatsanaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 300 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä aiemmin hoidetuilla potilailla. Lisätietoa, ks. atatsanaviirin valmisteyhteenveto.				
Darunaviiri	600, kerta-annos	100 12h	Darunaviiri	↑ 14- kertainen	
	Ritonaviiri suurentaa seerumin darunaviiripitoisuuksia CYP3A4-eston takia. Darunaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistutaan darunaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Korkeampia ritonaviiri annoksia kuin 100 mg kahdesti päivässä ei ole tutkittu darunaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. darunaviirin valmisteyhteenveto.				
Fosamprenaviiri	700 12h	100 12h	Amprenaviiri	↑ 2,4- kertainen	↑ 11- kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta (peräisin fosamprenaviirista) CYP3A4-eston takia. Fosamprenaviiria on käytettävä yhdessä ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole tutkittu ritonaviiriannoksilla, jotka ovat olleet yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lisätietoa, ks. fosamprenaviirin valmisteyhteenveto.				
Indinaviiri	800 12h	100 12h	Indinaviiri ³	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 12h	400 12h	Indinaviiri ³	↔	↑ 4- kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava, mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuaiskivitaudin riski saattaa suurentua.				
Nelfinaviiri	1250 12h	100 12h	Nelfinaviiri	↑ 20–39 %	ND
	750, kerta-annos	500 12h	Nelfinaviiri	↑ 152 %	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa.				
Sakinaviiri	1000 12h	100 12h	Sakinaviiri ⁴	↑ 15- kertainen	↑ 5- kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔

400 12h	400 12h	Sakinaviiri ⁴	↑ 17- kertainen	ND
		Ritonaviiri	↔	↔

Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Sakinaviiria tulee käyttää vain yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen sakinaviirialtistus on samaa luokkaa tai suurempi, kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty yhdessä 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoksisuusriskin vuoksi sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiin kanssa.

Lisätietoa, ks. sakinaviirin valmisteyhteenveto.

Tipranaviiri	500 12h	200 12h	Tipranaviiri	↑ 11- kertainen	↑ 29- kertainen
			Ritonaviiri	↓ 40 %	ND

Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Tipranaviiria on annettava yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa terapeutin vaikutuksen varmistamiseksi. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. tipranaviirin valmisteyhteenveto.

ND: Ei määritetty.

1. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.
2. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa.
3. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa.
4. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja muut antiretroviraaliset aineet proteaasimestäjiä lukuun ottamatta

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Didanosiiini	200 12h	600 12h 2 h myöhemmin	Didanosiiini	↓ 13 %	↔
			Ritonaviiri tulisi ottaa aterian yhteydessä ja didanosiiini tyhjään mahaan, joten annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.		
Delavirdiini	400 8h	600 12h	Delavirdiini ¹	↔	↔
			Ritonaviiri	↑ 50 %	↑ 75 %
			Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, ritonaviiriannoksen pienentämistä voidaan harkita.		
Efavirentsi	600 24h	500 12h	Efavirentsi	↑ 21 %	

			Ritonaviiri	↑ 17 %	
	Efavirentsin ja antiretroviraalisen aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksantsyymien nousua).				
Maraviroki	100 12h	100 12h	Maraviroki	↑ 161 %	↑ 28 %
	Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuuksia CYP3A-eston takia. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan maravirokin altistusta. Lisätietoja, ks. maravirokin valmisteyhteenvedo.				
Nevirapiini	200 12h	600 12h	Nevirapiini	↔	↔
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttö ei aiheuta kliinisesti relevantteja muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.				
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 12 h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
	Ritonaviirin ja raltegraviirin yhteiskäyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden laskuun.				
Tsidovudiini	200 8h	300 6h	Tsidovudiini	↓ 25 %	ND
	Ritonaviiri saattaa indusoida tsidovudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidovudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.				
	ND: Ei määritetty 1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.				

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

α₁-adrenergisten reseptorien salpaajat

Alfutsosiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
--------------	--	--	--	--

Amfetamiinijohdokset

Amfetamiini	Antiretroviraalisen aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
-------------	---	--	--	--

Kipulääkkeet

Buprenorfiini	16 24 h	100 12h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfiini			↑ 33 %	↑ 108 %

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Glukuronidi metaboliitit			↔	↔
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksien nousu ei johtanut kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei tämän vuoksi tarvita annettaessa näitä kahta yhdessä. Kun ritonaviiria käytetään yhdessä toisen proteaasi-inhibiittorin ja buprenorfiinin kanssa tulee erikoisannostus tarkastaa samanaikaisesti annettun proteaasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.			
Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Fentanyyli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten (mukaan lukien hengityslama) huolellista seuranta suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Metadoni ¹	5, kerta-annos	500 12h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamisessa tulee ottaa huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.			
Morfiini	Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia glukuronidaation induktion takia.			
Angina pectoris -lääkkeet				
Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

Rytmihäiriölääkkeet

Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Digoksiini	0,5 kerta-annos laskimoon	300 12 h, 3 päivää	↑ 86 %	ND
	0,4 kerta-annos suun kautta	200 12 h, 13 päivää	↑ 22 %	↔
Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).				

Astmalääkkeet

Teofylliini ¹	3 mg/kg 8h	500 12h	↓ 43 %	↓ 32 %
Samanaikainen ritonaviirihoito voi vaatia teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n indusoinnin takia.				

Syöpälääkkeet ja kinaasien estäjät

Afatinibi	20 mg kerta-annos	200 12 h / 1 h ennen	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg kerta-annos	200 12 h / samanaikaisesti	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg kerta-annos	200 12 h / 6 h jälkeen	↑ 11 %	↑ 5 %
Seerumin afatinibipitoisuus saattaa nousta ritonaviirin aiheuttaman rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) sekä akuutin P-gp:n eston seurauksena. AUC- ja C _{max} -arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia käytetään yhdessä Norvirin kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenveto). Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.				

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annokset (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden C _{max} -arvoon
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.			
Apalutamidi	<p>Abemasiklibin ja Norvirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p> <p>Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviirialtistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.</p> <p>Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.</p>			
Seritinibi	<p>Seerumin seritinibipitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos seritinibia annostellaan yhdessä Norvirin kanssa. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>			
Dasatinibi, nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini	Seerumin vinkristiini- tai vinblastiinipitoisuudet saattavat nousta kun niitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Tämä saattaa johtaa suurentuneisiin haittavaikutusten esiintymistiheyksiin.			
Enkorafenibi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin enkorafenibipitoisuuksia, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.			
Fostamatinibi	Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, kohonnut verenpaine tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden C _{max} -arvoon
Ibrutinibi	Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena, mikä suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.			
Neratinibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.			
Venetoklaksi	<p>Neratinibin ja Norvirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3). Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP 3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo).</p> <p>Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).</p>			
Antikoagulantit				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
CYP3A-entsyymien ja P-glykoproteiinin estyminen johtaa rivaroksabaanin plasmapitoisuuden nousuun ja farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa kohonneeseen verenvuodon riskiin. Tämän vuoksi ritonaviirin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat rivaroksabaania.				
Vorapaksaari	Seerumin vorapaksaaripitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Vorapaksaarin ja Norvirin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenvedo).			
Varfariini				
S-varfariini	5, kerta-annos	400 12h	↑ 9 %	↓ 9 %
R-varfariini			↓ 33 %	↔

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C_{max}-arvoon
--	--	---------------------------	---	---

CYP1A2:n ja CYP2C9:n indusointi pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviirihoidon aikana. R-varfariinipitoisuuksien lasku voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametreja tulisi seurata, mikäli varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa.

Antikonvulsantit

Karbamatsepiini
Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Natriumvalproaatti, lamotrigiini, fenytoiini
Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja hoitovaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytoiini voi alentaa ritonaviirin seerumipitoisuuksia.

Masennuslääkkeet

Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini
Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).

Desipramiini
100 kerta-annos suun kautta 500 12h ↑ 145 % ↑ 22 %

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
			2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C _{max} -arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa.	
Tratsodoni	50, kerta-annos	200 12h	↑ 2,4-kertainen	↑ 34 %
	Tratsodonihoitoon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.			

Kihti­lääkkeet

Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuuden voidaan olettaa suurentuvan kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4- ja P-glykoproteiinivälitteinen estäjä) on raportoitu henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Lisätietoja ks. kolkisiinin valmisteyhtenveto.
------------	---

Antihistamiinit

Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			

Infektiolääkkeet

Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden nousu, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini ¹	150 päivässä	500 12h,	↑ 4-kertainen	↑ 2,5-kertainen
25-O-desasetyyliirifabutiinimetaboliitti			↑ 38-kertainen	↑ 16-kertainen
	Rifabutiinin AUC-arvo nousee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasineestäjien kohdalla, jos proteaasineestäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Spesifiset suositukset tulee tarkistaa kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.			
Rifampisiini	Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa rajattu tieto osoittaa, että korkeita ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) annettaessa samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, sen lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäistä (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Korkea-annoksisessa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 12h	400 12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 12h	100 12h	↓ 39 %	↓ 24 %

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista vorikonatsolipitoisuuksien pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiäarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.			
Atovakoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Bedakiliini	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin kerta-annos bedakiliinia ja toistuvia annoksia lopinaviiria/ritonaviiria, bedakiliinin AUC-arvo suureni 22 %. Arvon suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista, ja vaikutus saattaa korostua, jos valmistaiden samanaikainen käyttö on pitkäaikaista. Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhtenveto).			
Klaritromysiini	500 12h,	200 8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓ 100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeutinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Delamanidi				
Erytromysiini, itrakonatsoli				
Ketokonatsoli	200 päivässä	500 12h	↑ 3,4-kertainen	↑ 55 %
Sulfametoksatsoli/Trimetopriimi ²	800/160, kerta-annos	500 12h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔

Psykoosilääkkeet/neuroleptit

Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
------------------------	---

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C_{max}-arvoon
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini			Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.	
Lurasidoni			Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	
Ketiapiini			Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinin konsentraatio voi nousta. Norvirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä (ks. kohta 4.3).	
β2-agonisti (pitkävaikutteiset)				
Salmeteroli			Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten voimakasta nousua salmeterolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.	
Kalsiumkanavan salpaajat				
Amlodipiini, diltiatseemi, nifedipiini			Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.	
Endoteliiniantagonistit				
Bosentaani			Bosentaanin vakaan tilan huippupitoisuus (C _{max}) ja AUC saattavat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa.	
Riosiguaatti			Seerumin riosiguaattipitoisuus voi nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. Riosiguaatin sekä Norvirin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto).	

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

Ergotjohdannaiset

Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini

Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotjohdannaisien pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3).

Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet

Sisapridi

Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3).

Virusspesifiset HCV-lääkkeet

Glekapreviiri/ pibrentasviiri

Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena.

Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Norvirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviiri-altistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.

HCV-proteaasin estäjät

Simepreviiri

200 kerran 100 12h ↑ 7,2-kertainen ↑ 4,7-kertainen
päivässä

Ritonaviiri nostaa simepreviirin plasmapitoisuutta CYP3A4:n eston välityksellä. Ritonaviirin ja simepreviirin yhteiskäyttöä ei suositella.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

HMG CoA-reduktaasin estäjät

Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini

Suurelta osin CYP3A-metaboliasta riippuvaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan voimakkaasti, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, esim. rabdomyolyysia, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on **vasta-aiheista** (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia riippuu vähemmän CYP3A-entsyymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Etinyyliestradioli	50 µg kerta-annos	500 12h	↓ 40 %	↓ 32 %
--------------------	-------------------	---------	--------	--------

Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettujen lääkeaineiden annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

Immunosuppressantit

Siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa siklosporiinin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
---	---	--	--	--

Lipidejä muuntavat lääkeaineet

Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Norvirin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
------------	---	--	--	--

Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät

Avanafiili	50, kerta-annos	600 12 h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
	Avanafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Sildenafilifiili	100, kerta-annos	500 12h	↑ 11-kertainen	↑ 4-kertainen
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafiliinin yhteiskäytöstä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin sisällä otettava sildenafiliiniannos saa missään tilanteessa olla yli 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafiliinin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).			
Tadalafiili	20, kerta-annos	200 12h	↑ 124 %	↔

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C_{max}-arvoon
			<p>Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää tasolle max. 10 mg tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).</p>	
			<p>Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhtenvetoon tutustua.</p>	
Vardenafiili	5, kerta-annos	600 12h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
			<p>Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>	

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
-----------------------------------	---	--------------------	--	--

Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet

Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami

Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami- ja fluratsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta. Sen käyttäminen samanaikaisesti Norvirin kanssa saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Norvirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevät merkitsevästi. Tästä syystä Norviria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annettun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Norvirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasinäestäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Norviria saadaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.

Triatsolaami

0,125 kerta-annos 200, 4 annosta ↑ > 20-kertainen ↑ 87 %

Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on **vasta-aiheinen** (ks. kohta 4.3).

Petidiini

50 kerta-annos suun kautta 500 12h ↓ 62 % ↓ 59 %

Norpetidiinimetaboliitti

↑ 47 % ↑ 87 %

Petidiinin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on **vasta-aiheista**, sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet nousevat. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien nousu saattaa suurentaa keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Alpratsolaami	1, kerta-annos	200 12h, 2 vrk 500 12h, 10 vrk	↑2,5- kertainen ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %

Ritonaviirin käytön aloittaminen esti alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiria oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia todettu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin yhteiskäytön ensimmäisinä päivinä ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktiovaikutus kehittyy.

Buspironi

Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman buspironipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Unilääkkeet

Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28 %	↑ 22 %
-------------	---	-------------------	--------	--------

Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.

Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet

Bupropioni	150	100 12h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 12h	↓ 66 %	↓ 62 %

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
			<p>Bupropioni metabolisoituu ensisijaisesti CYP2B6:n kautta. Vähentyneet bupropionitasot ovat odotettavissa, kun sitä käytetään yhdessä toistuvien ritonaviiriannosten kanssa. Tämän vaikutuksen on ajateltu johtuvan bupropionin metabolian induktiosta. Koska ritonaviirin on osoitettu myös estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i>, bupropionin suositeltuja annoksia ei tulisi suurentaa. Päinvastoin kuin pitkäkestoisesti annettun ritonaviirin, bupropionin ja lyhytkestoisesti annettujen ritonaviiriannosten (200 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) välillä ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta. Tämä antaa viitteitä siitä, että bupropionin pitoisuuden aleneminen alkaa vasta useita päiviä yhtäaikaaisesti annettun ritonaviirin aloituksen jälkeen.</p>	

Steroidit

Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	<p>Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86 %), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiriä samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Samankaltaiset vaikutukset ovat mahdollisia myös muiden CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidi ja triamsinolonin, käytön yhteydessä. Siksi antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa.</p>			
--	--	--	--	--

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	NORVIR -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Deksametasoni				
	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman deksametasonipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Prednisoloni	20	200 12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Prednisoloni metaboliitin AUC-arvo suureni 37 % 4 päivän ja 28 % 14 päivän ritonaviiri annon aikana.			

Kilpirauhashormonikorvaushoito

Levotyroksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. Levotyroksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan ritonaviirihoito aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.
----------------	---

ND: Ei määritetty

1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.
 2. Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.
-

Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia ja neurologisia vaikutuksia on ilmoitettu silloin, kun ritonaviiria on käytetty samanaikaisesti disopyramidin, meksiletiinin tai nefatsodonin kanssa. Lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Yllä lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi on syytä muistaa, että koska ritonaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, samanaikaisesti käytettävien muiden lääkeaineiden syrjäyttäminen proteiiniinsitoutumiskohdasta saattaa voimistaa terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Tärkeitä tietoja lääkeyhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkemmat tiedot haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista löytyvät samanaikaisesti käytettävän

proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkitsevässä määrin ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18 %).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suuri määrä naisia on altistunut ritonaviirille raskauden aikana (6100 elävänä syntynyttä lasta). Näistä lapsista 2800 altistui ritonaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Tiedot on saatu pääasiassa tapauksista, joissa ritonaviiria käytettiin yhdistelmähoidon osana eli terapeuttisia annoksia pienempinä annoksina muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostamiseen. Näiden tietojen perusteella ritonaviiri ei lisää synnynnäisten vaurioiden määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Norviria voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Ritonaviiri vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Sen vuoksi pitäisi käyttää vaihtoehtoja, tehokasta ja turvallista ehkäisy menetelmää hoidon aikana.

Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen perusteella ritonaviiri erittyy äidinmaitoon.

Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokituille lapselle tai vaikutuksesta maidontuotantoon ei ole olemassa tietoja. 1) HIV:n tartuntariskin (HIV-negatiivisilla imeväisillä), 2) virusresistenssin kehittymisen mahdollisuuden (HIV-positiivisilla imeväisillä) ja 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuksien takia HIV-tartunnan saaneiden äitien ei tule imettää lapsiaan, jos he käyttävät Norviria.

Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ritonaviiria käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, joka on otettava huomioon ajaessa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, hoitoon liittyvät haittavaikutukset riippuvat siitä, mitä proteaasineistäjää käytetään. Tietoja haittavaikutuksista, ks. kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvedo.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus aikuisilla potilailla

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ritonaviiria yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, olivat maha-suolikanavaan liittyviä (mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatskipu (ylä- ja alavatsa)), neurologisia häiriöitä (mukaan lukien parestesia ja suun parestesia) sekä väsymys tai heikkous.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviriiniin, on ilmoitettu. Kunkin luokan haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tapahtumat, joiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu tuntematon, havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen aikuispotilailla todetut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleiset	Valkosolun määrän pieneneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä)
	Melko harvinaiset	Diabetes mellitus
	Harvinaiset	Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleiset	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
	Yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuustila, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleiset	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleiset	Kohonnut verenpaine, hypotensio mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vatsakipu (ylä- ja alavatsa), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyyttitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia
	Yleiset	Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluksitauti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleiset	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)
	Yleiset	Akne

	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleiset	Lihastulehdus, rabdomyolyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Munuaiskivitauti
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys mukaan lukien astenia, punastuminen, kuumuuden tunne
	Yleiset	Kuume, painon lasku
Tutkimukset	Yleiset	Kohonnut amylaasi, vapaan ja kokonaistyroksiinin (T ₄) lasku
	Melko harvinaiset	Kohonnut glukoosi, kohonnut magnesium, kohonnut alkalinen fosfataasi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Normaaliarvon ylärajaan verrattuna yli viisinkertaisia maksan transaminaasiarvoja, kliinistä hepatiittia ja keltaisuutta on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviiria yksinään tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on vaikea immuunikato, antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa voi kehittyä oireettomien tai residuaalisten opportunististen patogeenien aiheuttama infektio. Autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonaviirihoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien myös potilaat, joille oli kehittynyt hypertriglyseridemia. Myös joitakin kuolemantapauksia on havaittu. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV, on riski veren kohonneeseen triglyseridipitoisuuteen sekä pankreatiittiin (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Norvirin turvallisuusprofiili alle 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille on samanlainen kuin aikuisille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kokemukset ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat vähäiset. Kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas otti ritonaviiria 1 500 mg/vrk kahden päivän ajan ja ilmoitti tuntehäreistä, jotka hävisivät, kun annosta pienennettiin. Yksi munuaisten vajaatoimintatapaus ja siihen liittyvä eosinofilia on ilmoitettu.

Eläimillä (hiiri ja rotta) havaittuja toksisuusoireita olivat aktiivisuuden lasku, ataksia, dyspnea ja vapina.

Hoito

Ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Lääkkeen liukoisuuden ja mahdollisen suolen seinämän läpi tapahtuvan eliminaation vuoksi voidaan yliannostuksen hoitoon mahdollisesti käyttää vatsahuuhtelua ja aktiivihäiriä. Koska ritonaviiri metaboloituu suureksi osaksi maksassa ja sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä lääkemääriä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasintäjäjä ATC-koodi: J05A E03

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Ritonaviirin teho farmakokinetiikan tehostajana johtuu siitä, että se on voimakas CYP3A-välitteisen metabolian estäjä. Tehostusvaikutuksen voimakkuus riippuu samanaikaisesti käytettävän proteaasintäjäjän metaboliareiteistä ja vaikutuksista ritonaviirin metaboliaan. Samanaikaisesti käytettävän proteaasintäjäjän metabolian maksimaalinen estovaikutus saavutetaan yleensä ritonaviiriannoksilla, jotka vaihtelevat tasolta 100 mg vuorokaudessa tasolle 200 mg kahdesti vuorokaudessa, ja se riippuu samanaikaisesti käytettävästä proteaasintäjäjästä. Lisätietoa ritonaviirin vaikutuksista samanaikaisesti käytettävän proteaasintäjäjän metaboliaan, ks. kohta 4.5 sekä kyseisen samanaikaisesti käytettävän proteaasintäjäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Ritonaviiri on oraalisesti vaikuttava HIV-1- ja HIV-2-aspartyyliproteaasin peptidomimeettinen estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan *gag-pol*-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu sellaisia morfologiaaltaan epäkypsiä HIV-partikkeleita, jotka eivät pysty aloittamaan uusia infektiokyklejä. Ritonaviirilla on selektiivinen affiniteetti HIV-proteaasiin ja sillä on vain vähäinen ihmisen aspartyyliproteaasia estävä vaikutus.

Ritonaviiri oli ensimmäinen proteaasintäjäjä (myyntilupa myönnettiin vuonna 1996), jonka teho todistettiin kliinisiä lopputapauksia hyödyntäneessä tutkimuksessa. Kliinisessä työssä ritonaviiria käytetään kuitenkin lähinnä muiden proteaasintäjäjäjen farmakokinetiikan tehostajana, koska sillä on muiden lääkeaineiden metaboliaa estäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 45 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausta 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurin keskimääräinen (95 % ylempään luottamusväliin sidottu) ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5,5 (7,6) annoksella 400 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Päivänä 3 mitattu ritonaviirialtistus oli noin 1,5-kertainen verrattuna annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettavaan vakaan tilan altistukseen. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt ≥ 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,0–24,0 ms 12 tunnin aikana lääkkeenannon jälkeen. Suurin todettu PR-väli oli 252 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen johtumiskatkosta (ks. kohta 4.4).

Resistenssi

Ritonaviiriresistenttejä HIV-1-isolaatteja on valikoitunut *in vitro*, ja niitä on eristetty terapeuttisia ritonaviiriannoksia saaneilta potilailta.

Ritonaviirin antiretroviraalisen vaikutuksen heikkeneminen liittyy pääosin proteaasimutaatioihin V82A/F/T/S ja I84V. Myös muiden proteaasigeenin mutaatioiden kertyminen (myös kohdissa 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) voi vaikuttaa ritonaviiriresistenssin kehittymiseen. Yleensä ritonaviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden kertyminen voi ristiresistenssin vuoksi vähentää alttiutta muiden proteaasimestäjien valikoimiseen. Spesifisiä tietoja proteaasimutaatioista, jotka heikentävät näiden lääkeaineiden aikaansaamaa vastetta, löytyy muiden proteaasimestäjien valmisteyhteenvedoista sekä virallisista päivityksistä.

Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

Ritonaviirin vaikutukset (yksinään tai muihin antiretroviraalisiin aineisiin kombinoituna) taudin biologisiin markkereihin, esim. CD4-soluarvoon ja virus-RNA:han, analysoitiin useissa tutkimuksissa HIV-1-positiivisilla potilailla. Seuraavat tutkimukset ovat niistä tärkeimmät.

Käyttö aikuisilla

Vuonna 1996 loppuun viety kontrolloitu tutkimus ritonaviirilla add-on-hoitona HIV-1-positiivisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet perusteellista nukleosidianalogihoitoa ja joilla lähtötason CD4-soluarvo oli ≤ 100 solua/ μ l, osoitti, että kuolleisuus ja AIDSiin liittyvät tapahtumat vähenivät. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 16 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä $-0,79 \log_{10}$ (maksimaalinen keskimääräinen lasku oli $1,29 \log_{10}$) ja kontrolliryhmässä $-0,01 \log_{10}$. Tässä tutkimuksessa yleisimmin käytetyt nukleosidit olivat tsidovudiini, stavudiini, didanosiiini ja tsalsitabiini.

Vuonna 1996 loppuun viedyssä tutkimuksessa, johon kuului HIV-1-infektion varhaisemmassa vaiheessa olevia potilaita (CD4 200-500 solua/ μ l), jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ritonaviiri tsidovudiiniin kombinoituna tai yksinään vähensi viruskuormaa plasmassa ja suurensi CD4-arvoa. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 48 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä $-0,88 \log_{10}$, ritonaviiri + tsidovudiiniryhmässä $-0,66 \log_{10}$ ja tsidovudiiniryhmässä $-0,42 \log_{10}$.

Ritonaviirihoiton jatkamista tulee punnita viruskuorman perusteella resistenssimahdollisuuden vuoksi, kuten on kuvattu kohdassa 4.1.

Käyttö lapsilla

Vuonna 1998 loppuun viedyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin HIV-positiivisia, kliinisesti stabiileja lapsia, saatiin merkitsevä ero ($p = 0.03$) määritettävissä RNA-tasoissa kolmoishoidon (ritonaviiri, tsidovudiini ja lamivudiini) eduksi 48 viikon hoidon jälkeen.

Vuonna 2003 loppuun viedyssä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineistäjiä tai lamivudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia annoksena 160 mg/m² aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia annoksena 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaieanalyysissä (ITT), 72 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA -arvo oli pienentynyt ≤ 400 kopiaan/ml viikon 16 kohdalla ja 36 %:lla potilaista viikon 104 kohdalla. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 loppuun viedyssä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineistäjiä eikä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaieanalyysissä (ITT) plasman HIV-1 RNA -arvo laski viikkoon 48 mennessä tasolle ≤ 400 kopiota/ml 50 %:lla 350 mg/m² saaneista ja 57 %:lla 450 mg/m² saaneista potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Koska ritonaviirista ei ole olemassa parenteraalista valmistemuotoa, imeytymisastetta ja absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty. Ritonaviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin toistoannoksilla ei-paastoavilla, vapaaehtoisilla HIV-positiivisilla aikuisilla. Toistettuina annoksina ritonaviirin kumuloituminen on hieman vähäisempää kuin mitä kerta-annoksen perusteella voisi päätellä, mikä johtuu aikaan ja annokseen liittyvästä näennäisen puhdistuman (Cl/F) suurenemisesta. Ritonaviirin minimipitoisuuden havaittiin pienenevän ajan kuluessa johtuen mahdollisesti entsyymi-induktiosta, mutta se näytti vakiintuvan kahden viikon kuluessa. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli noin neljä tuntia annoksen suurentamisesta huolimatta. Keskimääräinen munuaispuhdistuma oli alle 0,1 l/h ja pysyi lähes vakiona eri annoksilla.

Eri ritonaviiriannostuksilla todetut farmakokineettiset parametrit on esitetty seuraavassa taulukossa. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa yksittäisen 100 mg tablettiannoksen jälkeen ovat samanlaiset kuin yksittäisen 100 mg kapseliannoksen (pehmeä liivatekapseli) jälkeen, kun lääke otetaan ruokailun jälkeen.

Ritonaviiriannostus

	100 mg kerran päivässä	100 mg kahdesti päivässä ¹	200 mg kerran päivässä	200 mg kahdesti päivässä	600 mg kahdesti päivässä
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 tai 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3–5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Arvot ilmoitettu geometrisina keskiarvoina. Huom.: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukon vaihtoehdoissa aterian jälkeen.

Ruoan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteen imeytymiseen

Ruoka alentaa hieman Norvir-tabletin biologista hyötyosuutta. Kun annosteltiin 100 mg Norvir-tabletti kohtuullisen rasvaisen (857 kcal, 31 % energiasta rasvasta) tai rasvaisen (907 kcal, 52 % energiasta rasvasta) aterian kanssa, havaittiin keskimäärin 20–23 % aleneminen ritonaviirin AUC- ja C_{max} -arvoissa.

Jakautuminen

Ritonaviirin näennäinen jakautumistilavuus (V_B/F) on noin 20–40 l yhden 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Noin 98–99 % ritonaviirista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 1,0–100 µg/ml. Ritonaviiri sitoutuu ihmisen alfa-1-happamaan glykoproteiiniin (AAG) ja ihmisen seerumin albumiiniin (HSA) vastaavalla affiniteetillä.

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ^{14}C -merkityn ritonaviirin jakautumisesta kudoksiin suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudosplasma-suhteeksi noin 1, mikä viittaa siihen, että ritonaviiri jakautuu imukudoksiin. Ritonaviirin kulkeutuminen aivoihin on vähäistä.

Biotransformaatio

Ritonaviirin todettiin metaboloituvan suureksi osaksi maksan sytokromi P450 -järjestelmässä, pääasiassa CYP3A-isoentsyymiryhmän ja vähemmässä määrin myös CYP2D6-isoformin vaikutuksesta. Sekä eläinkokeet että *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että ritonaviiri metaboloituu pääasiassa oksidatiivisesti. Ihmisestä on löydetty neljä ritonaviirin metaboliittia. Tärkein metaboliitti on isopropylyliatsolin oksidatiivinen metaboliitti (M-2), jolla on samantyyppinen antiviraalinen vaikutus kuin kanta-aineella. M-2:n AUC-arvo oli kuitenkin noin 3 % kanta-aineen AUC-arvosta.

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu olevan huomattavia vaikutuksia muiden proteaasimestäjäien (sekä muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden) farmakokinetiikkaan, ja muut proteaasimestäjät saattavat vaikuttaa ritonaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoitui pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86 % radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatiotie. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Erityisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja C_{\max} -arvojen välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja. Ritonaviirin farmakokineettisillä parametreilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ruumiinpainoon eikä kehon rasvattomaan massaan. Ritonaviirin plasmapitoisuudet 50–70-vuotiailla potilailla, kun annoksena oli 100 mg yhdistettynä lopinaviiriin tai suuremmilla annoksilla ilman toista proteaasimestäjää, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kun ritonaviiria annettiin toistuvina annoksina terveille vapaaehtoisille (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja tutkittaville, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B, 400 mg kahdesti vuorokaudessa), ei ritonaviirialtistuksessa annoksen normalisoimisen jälkeen havaittu merkitsevää eroa näiden kahden ryhmän välillä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviirin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman muutoksia.

Pediatriset potilaat

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla yli 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 250–400 mg/m² kahdesti päivässä. Lapsipotilailla, jotka saivat 350–400 mg/m² ritonaviiria kahdesti päivässä, oli vastaavat ritonaviiripitoisuudet kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) oli yli 2-vuotiailla lapsipotilailla noin 1,5–1,7 kertaa nopeampi kuin aikuisilla.

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla alle 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 350–450 mg/m² kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa ritonaviiripitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja olivat hieman pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) pieneni iän myötä siten, että mediaaniarvot olivat alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla 9,0 l/h/m², 3–6 kuukauden ikäisillä lapsilla 7,8 l/h/m² ja 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla 4,4 l/h/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa kokeissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuaiset. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jyrksijöillä ritonaviirilla tehdyissä kokeissa, mutta koirilla tätä ei ole havaittu. Elektronimikroskooppitutkimus osoitti, että nämä verkkokalvomutokset saattavat olla sekundaarisia fosfolipidoosille. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut viitteitä lääkkeen aiheuttamista silmämuutoksista ihmisillä. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjaantuivat ritonaviirin käytön lopettamisen jälkeen. Kliiniset humaanitutkimukset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa. Munuaismuutoksia mukaan lukien tubulaarinen degeneraatio, krooninen tulehdus ja proteinuria havaittiin rotilla ja niiden uskotaan johtuvan lajille ominaisesta spontaanista sairaudesta. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia munuaisissa.

Rotilla sikiönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annostuksella. Kaneilla sikiönkehitykseen kohdistuvat toksiset vaikutukset (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmenivät emolle toksisella annostuksella.

Ritonaviirilla ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta *in vitro* ja *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuului Amesin takaisinmutaatiotutkimus *S. typhimurium* ja *E. coli* -bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomiaberraatiotestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla suoritetuissa pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla on havaittu näille lajeille ominaisia tuumorigeenisiä vaikutuksia, mutta tällä ei katsota olevan merkitystä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti:

kopovidoni
sorbitaanilauraatti
vedetön kalsiumvetyfosfaatti
kolloidinen vedetön piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogolit
hydroksiopropyyliselluloosa
talkki
kolloidinen vedetön piidioksidi

polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Norvir-tabletit toimitetaan valkoisessa polypropyleenisulkimella varustetussa HDPE-purkissa.

Norvir-tabletteja on saatavana kolmessa eri pakkauskoossa

- Yksi 30 tabletin purkki
- Yksi 60 tabletin purkki
- Monipakkaus sisältää 90 (kolme 30 tabletin purkkia) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/016/005-007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 elokuu 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 elokuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet:

Kalvopäällysteiset tabletit ja jauhe oraalisuspensiota varten

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

Jauhe oraalisuspensiota varten

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) lähetys on samaan aikaan RMP:n päivityksen kanssa, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NORVIR JAUHE ORAALISUSPENSIOTA VARTEN – Pakkaus sisältää 30 annospussia joista jokainen sisältää 100 mg ritonaviiria

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg jauhe oraalisuspensiota varten
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 annospussia oraalisuspensiota varten.
Pakkaus sisältää 1 sekoituskupin ja kaksi annosruiskua.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä alle 30°C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/016/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Norvir 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
NORVIR JAUHE ORAALISUSPENSIOTA VARTEN – Annospussin etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Norvir 100 mg jauhe oraalisuspensiota varten
ritonaviiri
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA

100 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NORVIR KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT - Laatikko – sisältää blue box -tekstin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Norvir-tabletit otetaan ruoan kanssa.
Tabletit niellään kokonaisina, niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pakkaus on suljettu turvakorkilla

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Norvir 100 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NORVIR KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT - Purkin etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

NORVIR KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT – Monipakkaus sisältää 90 (3 purkkia à 30) kalvopäällysteistä tablettia – sisältää blue box -tekstin

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 90 (3 purkkia à 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Norvir-tabletit otetaan ruoan kanssa.
Tabletit niellään kokonaisina, niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pakkaus on suljettu turvakorkilla

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/016/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Norvir 100 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
NORVIR KALVOPÄÄLLYSTEISTEN TABLETTIEN SISÄPAKKAUS – 3 PURKKIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/016/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Norvir 100 mg jauhe oraalisuspensiota varten ritonaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Norvir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä tai lapsesi käytätte Norvir-valmistetta
3. Miten Norvir-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Norvir-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Norvir on ja mihin sitä käytetään

Norvir sisältää vaikuttavana aineena ritonaviiria. Norvir on immuunikatoviruksen (HIV) proteaasientsyymiin estäjä. Lääkäri määrää Norviria käytettäväksi yhdessä muiden HIV-lääkkeiden (antiretroviraalisten lääkkeiden) kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi siitä, mikä lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten.

Norviria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä tai lapsesi käytätte Norvir-valmistetta

Älä käytä Norvir-valmistetta

- jos olet allerginen ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsolia tai terfenadiinia (allergiaoireiden hoitoon yleisesti käytettyjä lääkkeitä – näitä lääkkeitä voi olla saatavissa ilman reseptiä)
 - amiodaronia, bepridiiliä, dronedaronia, enkainidia, flekainidia, propafenonia, kinidiiniä (sydämen rytmihäiriölääke)
 - dihydroergotamiinia, ergotamiinia (migreenilääke)
 - ergonoviinia, metyyliergonoviinia (liiallisen verenvuodon tyrehtyttämiseen esim. synnytyksen tai raskaudenkeskeytyksen jälkeen)
 - kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, triatsolaamia tai suun kautta otettavaa midatsolaamia (uni- ja/tai ahdistuslääke)
 - klotsapiinia, pimotsidia (skitsofrenialääke)
 - ketiapiinia (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon)
 - lurasidoni (masennuksen hoitoon)

- ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon)
- petidiiniä, piroksikaamia, (dektro-)propoksifeeniä (kipulääke)
- sisapridia (vatsalääke)
- rifabutiinia (tulehdusten ehkäisy/hoitolääke)*
- vorikonatsolia (sienilääke)*
- simvastatiinia, lovastatiinia (kolesterolilääkkeitä)
- neratinibi (rintasyövän hoitoon)
- lomitapidia (kolesterolilääke)
- alfutsosiinia (eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon käytettävä lääke)
- fusidiinihappoa (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- sildenafiliä, jos sinulla on hengitystä vaikeuttava keuhkoverenpainetauti. Potilaat, joilla tätä tautia ei ole, voivat käyttää sildenafiliä impotenssin (erektiohäiriön) hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Norvir**).
- avanafilia tai vardenafilia (erektiohäiriön hoitoon)
- kolkisiinia (kihtilääke), jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Norvir**)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet, sillä ne saattavat estää Norviria vaikuttamasta toivotulla tavalla. Monet ilman lääkemääräystä saatavat rohdosvalmisteet sisältävät mäkikuismaa.

* Lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienen Norvir-tehosteannoksen jos käytät rifabutiinia ja/tai vorikonatsolia, mutta Norviria ei saa käyttää täytenä annoksena samanaikaisen rifabutiini- tai vorikonatsolihoiton yhteydessä.

Jos parhaillaan käytät jotakin näistä lääkkeistä, kysy lääkäriltäsi mahdollisuudesta vaihtaa lääkitystä Norvirin käytön ajaksi.

Tutustu myös kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Norvir” annettuun luetteloon lääkkeistä, joiden samanaikainen käyttö vaatii erityistä varovaisuutta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Norvir-valmistetta.

Tärkeää tietoa

- Mikäli käytät Norviria yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, on tärkeää, että tutustut huolellisesti myös näiden lääkkeiden pakkausselosteisiin. Pakkausselosteissa voi olla lisätietoja muista tilanteista, joissa Norviria ei tule käyttää. Jos sinulla on kysymyksiä Norvirin (ritonaviirin) tai muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Norvir ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Norviria käyttäville potilaille voi edelleen kehittyä HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Siksi on tärkeää, että lääkäri seuraa vointiasi Norvir-hoidon aikana.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut:

- jokin **maksasairaus**.
- **B- tai C-hepatiitti**, sillä vaikeiden ja mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on tavallista suurempi, jos saat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa. Maksan toimintaa on ehkä seurattava säännöllisillä verikokeilla.
- **Hemofilia**, sillä hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä proteaasinestäjähoiton yhteydessä. Syytä ei tunneta. Saatat tarvita veren hyytymistä parantavaa lisälääkitystä (hyyttymistekijää VIII) verenvuotojen pitämiseksi hallinnassa.
- **Erektiohäiriö**, sillä erektiohäiriön hoitoon käytettävät lääkkeet voivat aiheuttaa matalan verenpaineen ja pitkittyneen erektion.

- **Diabetes**, sillä joillakin proteaasineistäjähoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu diabeteksen (diabetes mellituksen) puhkeamista tai pahenemista.
- **Munuaissairaus**, sillä lääkärisi saattaa joutua tarkistamaan käyttämiesi muiden lääkkeiden (kuten proteaasineistäjien) annostuksen.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy:

- Pitkittänyttä **ripulia tai oksentelua** joka ei ole parantunut, sillä se saattaa heikentää käyttämiesi lääkkeiden tehoa.
- **Pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua**, sillä ne voivat olla merkkejä haimatulehduksesta (pankreatiitista). Joillekin Norviria käyttäville potilaille voi kehittyä vakavia haimaongelmia. Ota viipymättä yhteys lääkäriisi, jos tämä koskee sinua.
- **Infektio-oireita** – ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), voi ilmaantua aiemmin sairastettuihin (myös aiemmin täysin oireettomiin) infektioihin liittyviä oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tämän uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan tällaisia infektioita vastaan. HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun). Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkous, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkärillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.
- **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (koskee etenkin lonkka-, polvi- ja olkaniveliä) ja liikkumisvaikeuksia – ota yhteys lääkäriisi, sillä ne voivat olla merkkejä luuta tuhoavasta sairaudesta (osteonekroosista). Joillekin useita antiretroviraalisia lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä tällainen sairaus.
- **Lihaskipua tai lihasten arkuutta tai heikkoutta**, etenkin jos antiretroviraaliseen lääkitykseen kuuluu proteaasineistäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasongelmat ovat harvinaisissa tapauksissa olleet vakavia. (Ks. kohta 4 **Mahdolliset hättävähaittavaikutukset**).
- **Huimausta, pyörtyämisepäilyä tai epänormaali sydämen syke**. Joillekin potilaille, jotka käyttävät Norviria, saattaa ilmetä muutoksia elektrokardiogrammissa (EKG). Kerro lääkärillesi, mikäli sinulla on sydänvika tai johtumishäiriö sydämessä.
- Jos sinulla on muita terveyshuolia, keskustele niistä lääkärisi kanssa mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

Norviria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Norvir

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää Norvir-hoidon aikana lainkaan. Luettelo näistä lääkkeistä löytyy kohdasta 2 ”Älä käytä Norviria” -otsikon alta. On muitakin lääkkeitä, joita saa käyttää vain tietyissä jäljempänä kuvatuissa tilanteissa.

Seuraavat varoitukset koskevat tilannetta, jossa Norviria käytetään täytenä annoksena. Nämä varoitukset saattavat päteä myös silloin, kun Norviria käytetään jonkin muun lääkkeen vaikutuksen tehostamiseen.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne vaativat erityistä varovaisuutta.

- **Sildenafil tai tadalafil** impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon. Näiden lääkkeiden annosta ja/tai annostelutiheyttä on ehkä pienennettävä, jotta välttyttäisiin liian matalalta verenpaineelta ja pitkittyneeltä erektiolta. Et saa käyttää sildenafilia samanaikaisesti Norvirin kanssa, jos sinulla

on keuhkoverenpainetauti (ks. myös kohta 2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä tai lapsesi käytätte Norviria**). Kerro lääkärillesi, jos käytät tadalafilia kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon.

- **Kolkisiini** (kihtilääke), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Et saa käyttää kolkisiina samanaikaisesti Norvirin kanssa, jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. myös kohta ”**Älä käytä Norviria**”).
- **Digoksiini** (sydänlääke). Lääkärin on ehkä muutettava digoksiiniannosta ja seurattava tilaasi sydänongelmien varalta, jos käytät samanaikaisesti digoksiinia ja Norviria.
- Etinyyliestradiolia sisältävät **hormonaaliset ehkäisyvalmisteet**, sillä Norvir saattaa heikentää näiden lääkkeiden tehoa. Kondomin tai jonkin muun ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan. Sinulla saattaa myös esiintyä epäsäännöllistä vuotoa, jos käytät tällaisia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti Norvirin kanssa.
- **Atorvastatiini tai rosuvastatiini** (kolesterolilääkkeitä), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät mitään kolesterolia alentavia lääkkeitä samanaikaisesti Norvirin kanssa (ks. myös kohta ”**Älä käytä Norviria**”).
- **Steroidit** (esim. deksametasoni, flutikasonipropionaatti, prednisoloni, triamsinoloni), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä ja aiheuttaa Cushingin oireyhtymän (nk. kuukasvoisuus) sekä vähentää kortisolihormonin eritystä. Lääkärisi saattaa haluta pienentää steroidiannostasi tai seurata vointiasi tavallista tiiviimmin haittavaikutusten varalta.
- **Tratsodoni** (masennuslääke), sillä sen ja Norvirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa pahoinvoinnin, huimauksen, verenpaineen laskun ja pyörtymisen kaltaisia haittavaikutuksia.
- **Rifampisiini ja sakinaviiri** (tuberkuloosin ja HIV-infektion hoitoon), sillä niiden ja Norvirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia maksavaurioita.
- **Bosentaani, riosiguaatti** (kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon), sillä Norvir voi suurentaa sen pitoisuutta veressä.

On muitakin lääkkeitä, joita ei ehkä voi käyttää samanaikaisesti Norvirin kanssa siksi, että yhteiskäyttö saattaa voimistaa tai heikentää näiden lääkkeiden vaikutuksia. Joissakin tilanteissa lääkärin on ehkä tehtävä tiettyjä kokeita, muutettava annostusta tai seurattava vointiasi säännöllisesti. Kerro siis lääkärillesi kaikista käyttämistäsi reseptilääkkeistä, itsehoitolääkkeistä ja rohdosvalmisteista, mutta on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista:

- amfetamiini tai amfetamiinijohdokset
- antibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
- syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, dasatinibi, ibrutinibi, nilotinibi, venetoklaksi, vinkristiini, vinblastiini)
- lääkkeet, joita käytetään alhaisen verihutiutalemäärän hoitoon (esim. fostamatinibi)
- verenhennuslääkkeet (esim. rivaroksabaani, vorapaksaari, varfariini)
- masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini, desipramiini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini, tratsodoni)
- sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- antihistamiinit (esim. loratadiini, feksofenadiini)
- muut antiretroviraaliset lääkkeet, HIV-proteaasinestäjät (amprevaniiri, atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri) ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, delavirdiini, efavirentsi, nevirapiini) ja muut (didanosini, maraviroki, raltegraviiri, tsidovudiini)
- tuberkuloosilääkkeet (bedakiliini ja delamanidi)
- viruslääke aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja simepreviiri)
- ahdistuslääke buspironi
- astmalääke teofylliini, salmeteroli
- tiettyntyyppisen keuhkokuumeen ja malarian hoitoon käytettävä atovakoni
- kroonisen kivun hoitoon käytettävä buprenorfiini
- tupakoinnin lopettamisen apuna käytettävä bupropioni
- epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, valproiinihappo, lamotrigiini, fenytoiini)

- sydänlääkkeet (esim. disopyramidi, meksiletiini ja kalsiuminestäjät kuten amlodipiini, diltiatseemi ja nifedipiini)
- immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevät lääkkeet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi)
- levoryoksiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon)
- morfiini ja morfiinin kaltaiset voimakkaat kipulääkkeet (esim. metadoni, fentanyyli)
- unilääkkeet (esim. alpratsolaami, tsolpideemi) ja pistoksena annettava midatsolaami
- voimakkaat rauhoittavat lääkkeet (esim. haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini)
- kihtilääke kolkisiini.

Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää Norvir-hoidon aikana lainkaan. Luettelo näistä lääkkeistä löytyy kohdasta 2 ”**Älä käytä Norviria**” -otsikon alta.

Norvir ruoan ja juoman kanssa

Katso kohta 3.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ritonaviiriin (Norvirin vaikuttavan aineen) raskaudenaikaisesta käytöstä on paljon tietoa. Odottavat äidit saivat ritonaviiria yleensä pienempinä annoksina (tehosteannoksina) muiden proteaasinäestäjien kanssa ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Norvir ei ilmeisesti suurentanut synnyttäneiden epämuodostumien riskiä normaaliväestöön verrattuna.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Norvir voi aiheuttaa huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaisia vaikutuksia, älä aja äläkä käytä koneita.

3. Miten Norvir-valmistetta käytetään

Käytä lääkettä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Ota lääke ruoan kanssa yksi tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tarkan annosvahvuuden 100 mg (100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg) saamiseksi kaada annospussin koko sisältö pieneen määrään pehmeää ruokaa (esim. omenasose tai vaniljavanukas) tai nesteeseen sekoitettuna (vesi, maitokaakao tai äidinmaidonkorvike) ja käytä koko määrä.

Mikäli annosvahvuus on alle 100 mg tai se on 100 mg:n annosvahvuuksien välillä, tulee koko annospussin sisältö sekoittaa ensin nesteeseen ja tämän jälkeen annostella lääkärin kertoman annosmäärän mukaan (ml) käyttäen apuna annosruiskua.

Määrätty Norvir-oraalisuspensioannos voidaan antaa veteen sekoitettuna syöttöletkulla kohdassa ”**Oikean Norvir-oraalisuspensioannoksen ottaminen nesteen kanssa**” kuvatulla tavalla. Käytä vettä lääkkeen sekoiteaineena ja noudata lääkkeenannossa syöttöletkua koskevia ohjeita.

Norvirille suositellut annokset ovat:

- Jos käytät Norviria jonkin muun HIV-lääkkeen vaikutuksen tehostamiseen, tavanomainen aikuisten annos on 1 tai 2 annospussia kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Tarkemmat annossuositukset (myös lapsille) löytyvät sen HIV-lääkkeen pakkausselosteesta, jonka kanssa Norviria käytetään.
- Jos lääkärisi on määrännyt sinulle täyden hoitoannoksen, aikuisten annos voi olla aluksi 3 annospussia aamulla ja 3 annospussia 12 tunnin kuluttua. Annosta suurennetaan vähitellen enintään 14 vuorokauden kuluessa, kunnes saavutetaan täysi hoitoannos eli 6 annospussia kahdesti vuorokaudessa. Lapsille (2–12-vuotiaille) aloitusannos on pienempi, ja sitä suurennetaan lapsen kokoa vastaavaan enimmäisannokseen.

Lääkärisi kertoo sinulle, miten paljon lääkettä sinun tulee ottaa.

Kuten kaikkia HIV-lääkkeitä, Norviria on otettava joka päivä, jotta HIV pysyisi hallinnassa, vaikka tuntisitkin olosi paremmaksi. Jos jokin haittavaikutus estää sinua käyttämästä Norviria, kerro asiasta heti lääkärillesi. Ripulikohtauksen aikana lääkärisi voi haluta tiukentaa seurantaa.

Huolehdi siitä, että sinulla on aina riittävästi Norviria saatavillasi. Kun matkustat tai joudut sairaalahoitoon, varmista, että Norvir riittää siihen asti kunnes voit hankkia lisää.

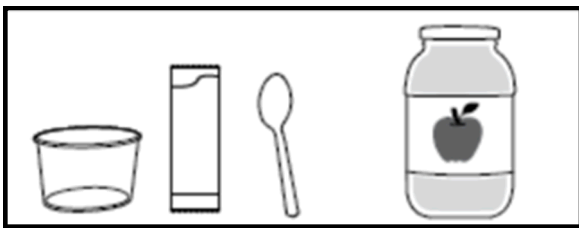
Norvir-oraalisuspensiossa on hitaasti häviävä jälkimaku. Norvir-oraalisuspension karvasta jälkimakua voidaan lieventää ottamalla maapähkinävoita, hasselpähkinä-suklaalevitettä tai mustaherukkahyytelöä välittömästi annoksen jälkeen.

Valmista aina yksi annos kerrallaan käyttäen oikeaa määrää annospusseja. Sekoittaessasi jauhetta ruokaan tai nesteeseen, varmista että nautit koko annoksen kahden tunnin kuluessa sekoittamisesta. Älä sekoita Norviria minkään muun kanssa, että olet keskustellut siitä lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Oikean Norvir oraalisuspensioannoksen ottaminen ruoan kanssa (koko annospussi)?

Noudata seuraavia ohjeita:

Kuva 1



Kuppi Norvir
annospussi Lusikka Pehmeä ruoka,
omenasose tai
vaniljavanukas

Vaihe 1. Ota esille kuvassa esitetyt tarvikkeet ennen Norvir-annoksen sekoittamista (ks. kuva 1)

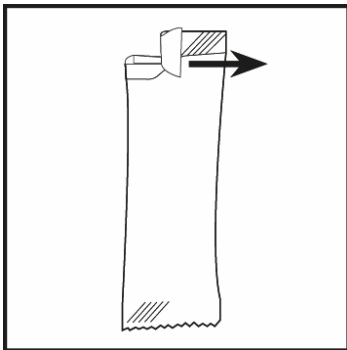
Vaihe 2. Tarkista annospussien määrä reseptistä tai ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Vaihe 3. Pese sekoituskuppi lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella ennen sen ensimmäistä käyttökertaa. Huuhtelee ja anna kuivua.



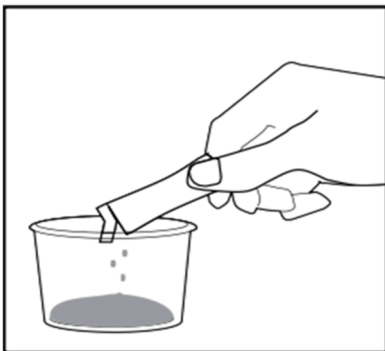
Vaihe 4. Pane kuppiin pieni annos pehmeää ruokaa (omenasosetta tai vaniljavanukasta) (ks. kuva 2).

Kuva 2



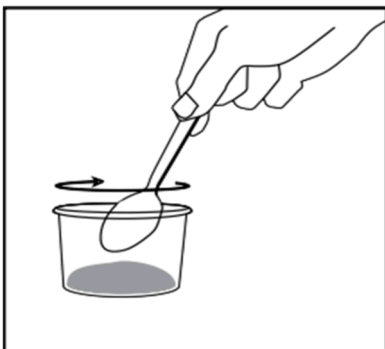
Vaihe 5. Repäise annospussi auki (ks. kuva 3).

Kuva 3



Vaihe 6. Kaada KAIKKI jauhe annospussista ruoan sekaan (ks. kuva 4).

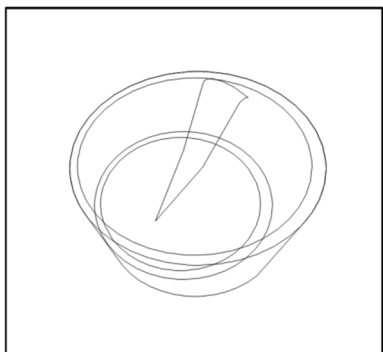
Kuva 4



Vaihe 7. Sekoita huolellisesti (ks. kuva 5).

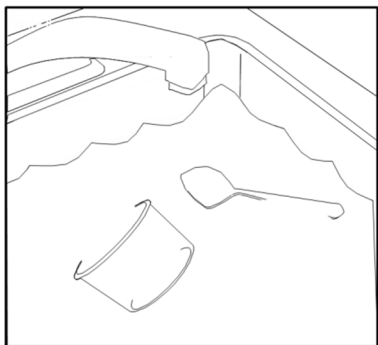
Kuva 5

Vaihe 8. Anna annos potilaalle.



Kuva 6

Vaihe 9. KOKO annos on syötävä (ks. kuva 6). Jos kuppiin jää **jauhejäämiä**, lisää kuppiin ruokaa lusikalla ja anna potilaalle. *Käytettävä 2 tunnin kuluessa.*

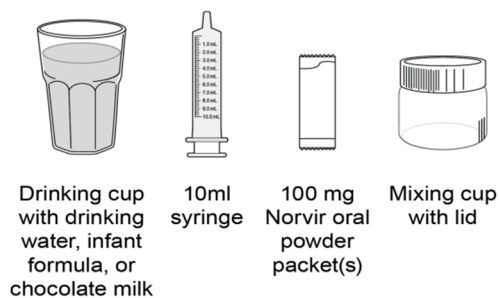


Kuva 7

Vaihe 10. Pane tyhjä annospussi roskikseen. Pese ja kuivaa valmistelualue. Pese kuppi ja lusikka välittömästi lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella (ks. kuva 7). Huuhtele ja anna kuivua.

Oikean Norvir-oraalisuspensioannoksen ottaminen nesteen kanssa

Noudata seuraavia ohjeita:

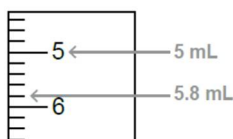


Kuva 1

Tarvikkeet

Ota esille kuvassa 1 esitetyt tarvikkeet ennen Norvir-annoksen sekoittamista.

Saatat tarvita useamman kuin yhden annospussin kutakin annosta varten. Tarkista tämä kotolon reseptimerkinnöistä tai lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma. Jos tarvitset useamman kuin yhden annospussin, toista kaikki vaiheet jokaisen annospussin kohdalla.



Ruiskun käyttö

Pese annostelu-ruisku lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella ennen sen ensimmäistä käyttökertaa. Huuhtele ja anna kuivua.

Asteikon lukeminen

- Millilitrat (ml) on merkitty numeroilla pitkien viivojen kohdalle.
- Pienemmät viivat numeroiden väliin on merkitty 0,2 millilitran välein.

Tarkista ruisku ennen jokaista käyttökertaa

Tarvitset uuden ruiskun, jos:

- et voi puhdistaa ruiskua
- et voi lukea asteikkoa
- et voi liikuttaa mäntää
- ruisku on vaurioitunut tai vuotaa.

Vaihe 1. Täytä ruisku

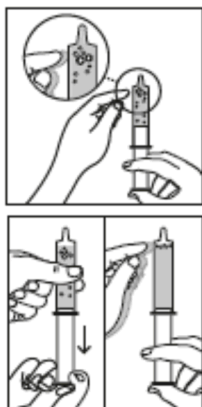
- a. Paina mäntä kokonaan ruiskun sisään.
- b. Aseta ruiskun kärki nesteeseen.
- c. Vedä mäntää hitaasti ulospäin ruiskussa olevaan 10 ml:n merkkiin asti (ks. kuva 2).



Kuva 2

Vaihe 2. Siirrä kuplat ruiskun kärkeen

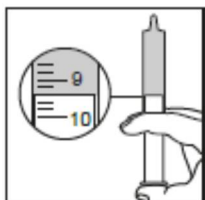
- a. Pitele ruiskua niin, että kärki osoittaa ylöspäin.
- b. Napauta ruiskua toisella kädellä. Näin kuplat siirtyvät pois kärjestä.
- c. Vedä mäntä alas. Varo, ettet vedä mäntää irti.
- d. Napauta ruiskua uudelleen. Tämä hajottaa kuplat ja varmistaa, että kaikki kuplat ovat kärjessä (ks. kuva 3).



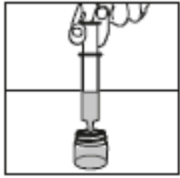
Kuva 3

Vaihe 3. Mittaa neste

- a. Pidä ruiskun kärki ylöspäin.
- b. Työnnä mäntää hitaasti ylöspäin, kunnes männän yläosa on 9,4 ml:n kohdalla. Näin kaikki kuplat häviävät ruiskusta (ks. kuva 4).



Kuva 4



Kuva 5

Vaihe 4. Tyhjennä ruisku

- Tyhjennä neste ruiskusta sekoituskuppiin työntämällä mäntää hitaasti (ks. kuva 5).



Kuva 6

Vaihe 5. Kaada jauhe kuppiin

- Repäise annospussi auki.
- Kaada kaikki jauhe sekoituskuppiin.
- Tarkista, että annospussi on tyhjä.

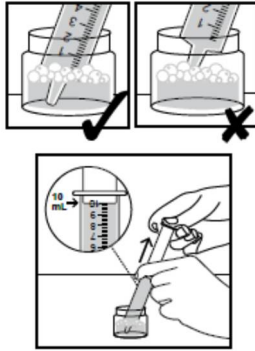
Varo kaatamasta jauhetta sekoituskupin ulkopuolelle (ks. kuva 6).



Kuva 7

Vaihe 6. Sekoita jauhe ja neste

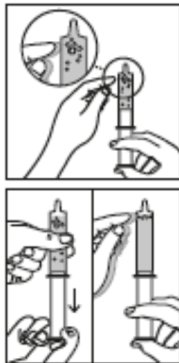
- Kierrä kansi tiukasti kiinni ja ravista sekoituskuppia voimakkaasti vähintään 90 sekuntia, kunnes kaikki paakut ovat hävinneet.
- Tarkista, ettei jauheessa ole paakkuja. Jos jauheessa on edelleen paakkuja, ravista kuppia, kunnes kaikki paakut ovat hävinneet.
- Neste saattaa näyttää samealta, mutta se ei haittaa.
- Anna nesteen seistä 10 minuutin ajan. Valtaosa kuplista häviää.
- Nesteen pinnalla saattaa näkyä pieniä kuplia, mutta tämäkään ei haittaa (ks. kuva 7).



Kuva 8

Vaihe 7. Täytä ruisku

- Työnnä mäntä kokonaan ruiskuun.
- Aseta ruiskun kärki sekoituskupin pohjalle.
- Vedä mäntä hitaasti takaisin 10 ml:n merkin kohdalle. Vältä kuplien vetämistä ruiskuun (ks. kuva 8).



Kuva 9

Vaihe 8. Poista mahdolliset kuplat

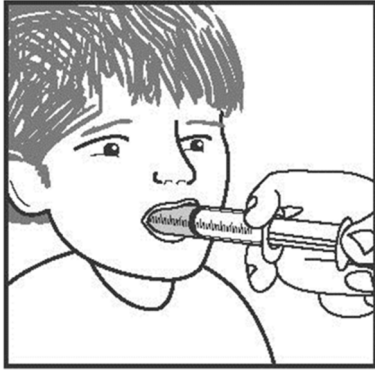
- Pitele ruiskua niin, että kärki osoittaa ylöspäin.
- Napauta ruiskua toisella kädellä. Näin kuplat siirtyvät pois kärjestä.
- Vedä mäntä alas. Varo, ettet vedä mäntää irti.
- Napauta ruiskua uudelleen, jotta kuplat hajoavat ja kaikki kuplat siirtyvät kärkeen (ks. kohta 9).
- Työnnä mäntää hitaasti, kunnes ruiskun kärjessä näkyy pieni määrä nestettä.
- Jos ruiskussa on isoja ilmakuplia, tyhjennä neste ruiskusta sekoituskuppiin ja aloita uudestaan vaiheesta 7.



Kuva 10

Vaihe 9. Mittaa annos

- Tarkista annosta (ml) koskevat reseptimerkinnät kotelosta. Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- Suuntaa ruisku sekoituskuppiin ja työnnä mäntä hitaasti oikean annoksen (ml) kohdalle (ks. kuva 10).
- Jos työnnät ulos liikaa nestettä, aloita uudestaan vaiheesta 7. Varo ruiskuttamasta nestettä sekoituskupin ulkopuolelle.



Kuva 11

Vaihe 10. Anna lääke potilaalle

- a. Aseta ruiskun kärki potilaan sisäposkea vasten.
- b. Anna koko annos työntämällä mäntää hitaasti (ks. kuva 11).
- c. Anna potilaalle koko annos 2 tunnin kuluessa annospussin avaamisesta.

Vaihe 11. (tarvittaessa)

Jos tarvitset useamman kuin yhden annospussin, toista toimenpiteet alusta asti.

Vaihe 12. Lääkkeenannon jälkeen

- a. Pane tyhjä annospussi ja sekoituskoppiin jäänyt lääke roskapussiin.
- b. Irrota mäntä ruiskusta.
- c. Pese ruisku, mäntä, sekoituskoppi ja kansi käsin lämpimällä vedellä ja astianpesuaineella. Huuhtelee vedellä ja anna kuivua. Älä pese tarvikkeita astianpesukoneessa.
- d. Pese ja kuivaa alue, jossa sekoitit lääkkeen.

Jos otat enemmän Norvir-valmistetta kuin sinun pitäisi

Norvirin yliannostus voi aiheuttaa pistelyn ja puutumisen kaltaisia tuntohäiriöitä. Jos huomaat ottaneesi enemmän Norviria kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohtat ottaa Norvir-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Norvir-valmisteen käytön

Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä lopeta Norvirin käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Kun käytät Norviria suositusten mukaisesti, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa vastustuskyvyn kehittymistä lääkkeelle.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, Norvirkin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kun Norviria käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, haittavaikutukset riippuvat näistä muista lääkkeistä. On siis tärkeää, että tutustut näiden lääkkeiden mukana toimitettujen pakkausselosteiden kohtaan, jossa kuvataan mahdolliset haittavaikutukset.

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- ylä- tai alavatsakipu
- oksentelu
- ripuli (voi olla vaikea)
- pahoinvointi
- punastuminen, kuumuuden tunne
- päänsärky
- huimaus
- kurkkukipu
- yskä
- vatsa- tai ruoansulatusvaivat
- käsissä, jaloissa, suussa tai huulien ympäristössä esiintyvä pistely tai tunnottomuus
- heikotus/väsymys
- paha maku suussa
- hermojen vaurioituminen, joka voi aiheuttaa heikkoutta ja kipua
- kutina
- ihottuma
- nivelkipua ja selkäkipu

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- allergiset reaktiot, kuten ihottumat (mahdollisesti punoittava, kutiseva tai kohoihottuma) ja ihon ja muiden kudosten vaikea turvotus
- unettomuus
- ahdistus
- kohonnut kolesteroli
- kohonneet triglyseridit
- kihti
- verenvuoto vatsassa
- maksatulehdus ja ihon tai silmävalkuaisten keltaisuus
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- kouristuskohtaukset
- verihitaleiden vähyys
- jano (nestehukka)
- epätavallisen runsaat kuukautiset
- ilmavaivat
- ruokahaluttomuus
- suun haavaumat
- lihassärky (kipu), arkuus tai heikkous
- kuume
- painon lasku
- laboratoriotulokset: muutokset verikokeiden tuloksissa (veren kemia ja verisolujen määrä)
- sekavuustila
- keskittymisvaikeudet
- pyörtyminen
- näön hämärtyminen
- käsien ja jalkojen turvotus
- korkea verenpaine
- matala verenpaine ja huimauksen tunne ylösnoustaessa
- jalkojen ja käsien kylmyys
- akne

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sydänkohtaus
- diabetes
- munuaisten vajaatoiminta

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikeat tai hengenvaaralliset ihoreaktiot, mm. ihorakkulat (Stevens–Johnsonin
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- korkea verensokeri

oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua, sillä ne voivat olla merkkejä haimatulehduksesta. Kerro lääkärillesi myös jos sinulla esiintyy nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua (koskee etenkin lonkka-, polvi- ja olkaniveliä) ja liikkumisvaikeuksia, sillä ne voivat olla merkkejä osteonekroosista. Ks. myös kohta 2 **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinä tai lapsesi käytätte Norviria.**

Tyyppin A ja B hemofiliaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu lisääntyntä verenvuototaipumusta tämän ja muidenkin proteaasineestäjälääkitysten aikana. Jos sinulla ilmenee tällaista, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Norviria käytävillä potilailla on ilmoitettu maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, maksatulehdusta (hepatiittia) ja harvoin keltaisuutta. Joillakin potilailla oli muita sairauksia tai he käyttivät muita lääkkeitä. Olemassa oleva maksasairaus tai maksatulehdus voi pahentua.

Lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta on ilmoitettu etenkin käytettäessä kolesterolia alentavia lääkkeitä ja antiretroviraalista lääkitystä, johon kuuluu proteaasineestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasvaikutukset ovat harvinaisissa tapauksissa olleet vakavia (rabdomyolyyysi). Jos sinulla esiintyy selittämätöntä tai jatkuvaa lihaskipua, -arkuutta, -heikkoutta tai -kouristuksia, lopeta lääkkeen käyttäminen ja ota viipymättä yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy allergiseen reaktioon viittaavia oireita Norvirin ottamisen jälkeen (esim. ihottumaa, nokkosihottumaa tai hengitysvaikeuksia).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi, apteekkiin tai päivystyspoliklinikalle. Häätötilanteessa hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Norvir-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa tai annospusseissa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Norvir oraalisuspensio tulee säilyttää alle 30 °C:ssa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, ettei jauhe ole väriltään beigen/vaaleankeltaisesta keltaiseen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Norvir sisältää

- Vaikuttava aine on ritonaviiri. Yksi annospussi sisältää 100 mg ritonaviiria.
- Muut aineet ovat kopovidoni, sorbitaanilaureaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Norvir-jauhe oraalisuspensiota varten toimitetaan yksittäisissä annospusseissa jotka sisältävät 100 mg ritonaviiriä. Pakkaus sisältää 30 annospussia, 1 sekoituskuppi ja kaksi annosteluruiskua.

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Noviria on saatavilla myös kalvopäällysteisinä tabletteina, jotka sisältävät 100 mg ritonaviiria.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Saksa
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Norvir 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ritonaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Norvir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Norvir-valmistetta
3. Miten Norvir-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Norvir-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Norvir on ja mihin sitä käytetään

Norvir sisältää vaikuttavana aineena ritonaviiria. Norvir on immuunikatoviruksen (HIV) proteaasientsyymiin estäjä. Lääkäri määrää Norviria käytettäväksi yhdessä muiden HIV-lääkkeiden (antiretroviraalisten lääkkeiden) kanssa. Lääkärisi keskustele kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

Norviria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Norvir-valmistetta

Älä käytä Norvir-valmistetta

- jos olet allerginen ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsolia tai terfenadiinia (allergiaoireiden hoitoon yleisesti käytettyjä lääkkeitä – näitä lääkkeitä voi olla saatavissa ilman reseptiä)
 - amiodaronia, bepridiiliä, dronedaronia, enkainidia, flekainidia, propafenonia, kinidiiniä (sydämen rytmihäiriölääke)
 - dihydroergotamiinia, ergotamiinia (migreenilääke)
 - ergonoviinia, metyyliergonoviinia (liiallisen verenvuodon tyrehtyttämiseen esim. synnytyksen tai raskaudenkeskeytyksen jälkeen)
 - kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, triatsolaamia tai suun kautta otettavaa midatsolaamia (uni- ja/tai ahdistuslääke)
 - klotsapiinia, pimotsidia (skitsofrenialääke)
 - ketiapiinia (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon)
 - lurasidoni (masennuksen hoitoon)

- ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon)
- petidiiniä, piroksikaamia, (dektro-)propoksifeeniä (kipulääke)
- sisapridia (vatsalääke)
- rifabutiinia (tulehdusten ehkäisy/hoitolääke)*
- vorikonatsolia (sienilääke)*
- simvastatiinia, lovastatiinia (kolesterolilääkkeitä)
- neratinibi (rintasyövän hoitoon)
- lomitapidia (kolesterolilääke)
- alfutsosiinia (eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon käytettävä lääke)
- fusidiinihappoa (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- sildenafiliä, jos sinulla on hengitystä vaikeuttava keuhkoverenpainetauti. Potilaat, joilla tätä tautia ei ole, voivat käyttää sildenafiliä impotenssin (erektiohäiriön) hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Norvir**).
- avanafiilia tai vardenafiilia (erektiohäiriön hoitoon)
- kolkisiinia (kihtilääke), jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Norvir**)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet, sillä ne saattavat estää Norviria vaikuttamasta toivotulla tavalla. Monet ilman lääkemääräystä saatavat rohdosvalmisteet sisältävät mäkikuismaa.

* Lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienen Norvir-tehosteannoksen jos käytät rifabutiinia ja/tai vorikonatsolia, mutta Norviria ei saa käyttää täytenä annoksena samanaikaisen rifabutiini- tai vorikonatsolihoidon yhteydessä.

Jos parhaillaan käytät jotakin näistä lääkkeistä, kysy lääkäriltäsi mahdollisuudesta vaihtaa lääkitystä Norvirin käytön ajaksi.

Tutustu myös kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Norvir” annettuun luetteloon lääkkeistä, joiden samanaikainen käyttö vaatii erityistä varovaisuutta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Norvir-valmistetta.

Tärkeää tietoa

- Mikäli käytät Norviria yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, on tärkeää, että tutustut huolellisesti myös näiden lääkkeiden pakkausselosteisiin. Pakkausselosteissa voi olla lisätietoja muista tilanteista, joissa Norviria ei tule käyttää. Jos sinulla on kysymyksiä Norvirin (ritonaviirin) tai muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Norvir ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Norviria käyttäville potilaille voi edelleen kehittyä HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Siksi on tärkeää, että lääkäri seuraa vointiasi Norvir-hoidon aikana.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut:

- jokin **maksasairaus**.
- **B- tai C-hepatiitti**, sillä vaikeiden ja mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on tavallista suurempi, jos saat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa. Maksan toimintaa on ehkä seurattava säännöllisillä verikokeilla.
- **Hemofilia**, sillä hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä proteaasinestjähoitoon yhteydessä. Syytä ei tunneta. Saatat tarvita veren hyytymistä parantavaa lisälääkitystä (hyyttymistekijää VIII) verenvuotojen pitämiseksi hallinnassa.

- **Erektiohäiriö**, sillä erektiohäiriön hoitoon käytettävät lääkkeet voivat aiheuttaa matalan verenpaineen ja pitkittyneen erektion.
- **Diabetes**, sillä joillakin proteaasinestäjähoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu diabeteksen (diabetes mellituksen) puhkeamista tai pahenemista.
- **Munuaissairaus**, sillä lääkärisi saattaa joutua tarkistamaan käyttämiesi muiden lääkkeiden (kuten proteaasinestäjien) annostuksen.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy:

- Pitkittyntä **ripulia tai oksentelua** joka ei ole parantunut, sillä se saattaa heikentää käyttämiesi lääkkeiden tehoa.
- **Pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua**, sillä ne voivat olla merkkejä haimatulehduksesta (pankreatiitista). Joillekin Norviria käyttäville potilaille voi kehittyä vakavia haimaongelmia. Ota viipymättä yhteys lääkäriisi, jos tämä koskee sinua.
- **Infektio-oireita** – ota välittömästi yhteys lääkäriisi. Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), voi ilmaantua aiemmin sairastettuihin (myös aiemmin täysin oireettomiin) infektioihin liittyviä oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tämän uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan tällaisia infektioita vastaan. HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun). Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkous, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkärillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.
- **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (koskee etenkin lonkka-, polvi- ja olkaniveliä) ja liikkumisvaikeuksia – ota yhteys lääkäriisi, sillä ne voivat olla merkkejä luuta tuhoavasta sairaudesta (osteonekroosista). Joillekin useita antiretroviraalisia lääkkeitä käyttäville potilaille voi kehittyä tällainen sairaus.
- **Lihaskipua tai lihasten arkuutta tai heikkoutta**, etenkin jos antiretroviraaliseen lääkitykseen kuuluu proteaasinestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasongelmat ovat harvinaisissa tapauksissa olleet vakavia. (Ks. kohta 4 **Mahdolliset haittavaikutukset**).
- **Huimausta, pyörtymiskohtauksia tai epänormaali sydämen syke**. Joillekin potilaille, jotka käyttävät Norviria, saattaa ilmetä muutoksia elektrokardiogrammissa (EKG). Kerro lääkärillesi, mikäli sinulla on sydänvika tai johtumishäiriö sydämessä.
- Jos sinulla on muita terveyshuolia, keskustele niistä lääkärisi kanssa mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

Norviria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Norvir

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet. Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää Norvir-hoidon aikana lainkaan. Luettelo näistä lääkkeistä löytyy kohdasta 2 ”Älä käytä Norviria” -otsikon alta. On muitakin lääkkeitä, joita saa käyttää vain tietyissä jäljempänä kuvatuissa tilanteissa.

Seuraavat varoitukset koskevat tilannetta, jossa Norviria käytetään täytenä annoksena. Nämä varoitukset saattavat päteä myös silloin, kun Norviria käytetään jonkin muun lääkkeen vaikutuksen tehostamiseen.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ne vaativat erityistä varovaisuutta.

- **Sildenafilili tai tadalafiili** impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon. Näiden lääkkeiden annosta ja/tai annostelutiheyttä on ehkä pienennettävä, jotta välttyttäisiin liian matalalta verenpaineelta ja pitkittyneeltä erektiolta. Et saa käyttää sildenafiliä samanaikaisesti Norvirin kanssa, jos sinulla on keuhkoverenpainetauti (ks. myös kohta 2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Norviria**). Kerro lääkärillesi, jos käytät tadalafiilia kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon.
- **Kolkisiini** (kihtilääke), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Et saa käyttää kolkisiinia samanaikaisesti Norvirin kanssa, jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. myös kohta ”**Älä käytä Norviria**”).
- **Digoksiini** (sydänlääke). Lääkärin on ehkä muutettava digoksiiniannosta ja seurattava tilaasi sydänongelmien varalta, jos käytät samanaikaisesti digoksiinia ja Norviria.
- Etinyyliestradiolia sisältävät **hormonaaliset ehkäisyvalmisteet**, sillä Norvir saattaa heikentää näiden lääkkeiden tehoa. Kondomin tai jonkin muun ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan. Sinulla saattaa myös esiintyä epäsäännöllistä vuotoa, jos käytät tällaisia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti Norvirin kanssa.
- **Atorvastatiini tai rosuvastatiini** (kolesterolilääkkeitä), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät mitään kolesterolia alentavia lääkkeitä samanaikaisesti Norvirin kanssa (ks. myös kohta ”**Älä käytä Norviria**”).
- **Steroidit** (esim. deksametasoni, flutikasonipropionaatti, prednisoloni, triamsinoloni), sillä Norvir saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä ja aiheuttaa Cushingin oireyhtymän (nk. kuukasvoisuus) sekä vähentää kortisolihormonin eritystä. Lääkärisi saattaa haluta pienentää steroidiannostasi tai seurata vointiasi tavallista tiiviimmin haittavaikutusten varalta.
- **Tratsodoni** (masennuslääke), sillä sen ja Norvirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa pahoinvoinnin, huimauksen, verenpaineen laskun ja pyörtymisen kaltaisia haittavaikutuksia.
- **Rifampisiini ja sakinaviiri** (tuberkuloosin ja HIV-infektion hoitoon), sillä niiden ja Norvirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia maksavaurioita.
- **Bosentaani, riosiguatti** (kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon), sillä Norvir voi suurentaa sen pitoisuutta veressä.

On muitakin lääkkeitä, joita ei ehkä voi käyttää samanaikaisesti Norvirin kanssa siksi, että yhteiskäyttö saattaa voimistaa tai heikentää näiden lääkkeiden vaikutuksia. Joissakin tilanteissa lääkärin on ehkä tehtävä tiettyjä kokeita, muutettava annostusta tai seurattava vointiasi säännöllisesti. Kerro siis lääkärillesi kaikista käyttämistäsi reseptilääkkeistä, itsehoitolääkkeistä ja rohdosvalmisteista, mutta on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista:

- amfetamiini tai amfetamiinijohdokset
- antibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini)
- syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, dasatinibi, nilotinibi, ibrutinibi, venetoklaksi, vinkristiini, vinblastiini)
- lääkkeitä, joita käytetään alhaisen verihytalemäärän hoitoon (esim. fostamatinibi)
- verenohennuslääkkeet (esim. rivaroksabaani, vorapaksaari, varfariini)
- masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini, desipramiini, fluoksetiini, imipramiini, nefatsodoni, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini, tratsodoni)
- sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- antihistamiinit (esim. loratadiini, feksofenadiini)
- muut antiretroviraaliset lääkkeet, mm. muut HIV-proteasiinestäjät (amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI) (delavirdiini, efavirentsi, nevirapiini) ja muut (didanosiiini, maraviroki, raltegraviiri, tsidovudiini)
- tuberkuloosilääkkeet (bedakiliini ja delamanidi)
- viruslääke aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja simepreviiri)

- ahdistuslääke buspironi
- astmalääke teofylliini, salmeteroli
- tiettyntyyppisen keuhkokuumeen ja malarian hoitoon käytettävä atovakoni
- kroonisen kivun hoitoon käytettävä buprenorfiini
- tupakoinnin lopettamisen apuna käytettävä bupropioni
- epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, valproiinihappo, lamotrigiini, fenytoiini)
- sydänlääkkeet (esim. disopyramidi, meksiletiini ja kalsiuminestäjät kuten amlodipiini, diltiatseemi ja nifedipiini)
- immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevät lääkkeet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi)
- levotyroksiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon)
- morfiini ja morfiinin kaltaiset voimakkaat kipulääkkeet (esim. metadoni, fentanyl)
- unilääkkeet (esim. alpratsolaami, tsolpideemi) ja pistoksena annettava midatsolaami
- voimakkaat rauhoittavat lääkkeet (esim. haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini)
- kihtilääke kolkisiini.

Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää Norvir-hoidon aikana lainkaan. Luettelo näistä lääkkeistä löytyy kohdasta 2 ”**Älä käytä Norviria**” -otsikon alta.

Norvir ruoan ja juoman kanssa

Norvir-tabletit pitää ottaa ruoan kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ritonaviirin (Norvirin vaikuttavan aineen) raskaudenaikaisesta käytöstä on paljon tietoa. Odottavat äidit saivat ritonaviiria yleensä pienempinä annoksina (tehosteannoksina) muiden proteaasinäistäjien kanssa ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Norvir ei ilmeisesti suurentanut synnyttäneiden epämuodostumien riskiä normaaliväestöön verrattuna.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Norvir voi aiheuttaa huimausta. Jos sinulla esiintyy tällaisia vaikutuksia, älä aja äläkä käytä koneita.

Norvir sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Norvir-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ota tämä lääke kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa joka päivä ruuan kanssa.

On tärkeää, että Norvir-tabletit niellään kokonaisena ja ettei niitä pureskella, jaeta tai murskata.

Norvirille suositellut annokset ovat:

- Jos käytät Norviria jonkin muun HIV-lääkkeen vaikutuksen tehostamiseen, tavanomainen aikuisten annos on 1–2 tablettia kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Tarkemmat annossuositukset (myös lapsille) löydät sen HIV-lääkkeen pakkausselosteesta, jonka kanssa Norviria käytetään.
- Jos lääkärisi on määrännyt sinulle täyden hoitoannoksen, aikuisten annos voi olla aluksi 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia 12 tunnin kuluttua. Annosta suurennetaan vähitellen enintään 14 vuorokauden kuluessa, kunnes saavutetaan täysi hoitoannos eli 6 tablettia kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1200 mg vuorokaudessa). Lapsille (2–12-vuotiaille) aloitusannos on pienempi, ja sitä suurennetaan lapsen kokoa vastaavaan maksimiannokseen.

Lääkärisi kertoo sinulle, miten paljon lääkettä sinun tulee ottaa.

Norviria on otettava joka päivä, jotta HIV pysyisi hallinnassa, vaikka tuntisitkin olosi paremmaksi. Jos jokin haittavaikutus estää sinua käyttämästä Norviria ohjeiden mukaan, kerro asiasta heti lääkärille. Ripulikohtauksen aikana lääkärisi voi haluta tiukentaa seuranta.

Huolehdi siitä, että Norviria on aina saatavillasi riittävästi. Kun matkustat tai joudut sairaalahoitoon, varmista, että Norvir riittää siihen asti kunnes voit hankkia lisää.

Jos otat enemmän Norvir-valmistetta kuin sinun pitäisi

Norvirin yliannostus voi aiheuttaa pistelyn ja puutumisen kaltaisia tuntohäiriöitä. Jos huomaat ottaneesi enemmän Norviria kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Jos unohtat ottaa Norvir-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Norvir-valmisteen ottamisen

Vaikka tuntisit olosi paremmaksi, älä lopeta Norvirin käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Kun käytät Norviria suositusten mukaisesti, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa vastustuskyvyn kehittymistä lääkkeelle.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, Norvirin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kun Norviria käytetään yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, haittavaikutukset riippuvat näistä muista lääkkeistä. On siis tärkeää, että tutustut näiden lääkkeiden mukana toimitettujen pakkausselosteiden kohtaan, jossa kuvataan mahdolliset haittavaikutukset.

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- ylä- tai alavatsakipu
- oksentelu
- ripuli (voi olla vaikea)
- pahoinvointi
- punastuminen, kuumuuden tunne
- käsissä, jaloissa, suussa tai huulien ympäristössä esiintyvä pistely tai tunnottomuus
- heikotus/väsymys
- paha maku suussa

- päänsärky
- huimaus
- kurkkukipu
- yskä
- vatsa- tai ruoansulatusvaivat
- hermojen vaurioituminen, joka voi aiheuttaa heikkoutta ja kipua
- kutina
- ihottuma
- nivelkipu ja selkäkipu

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- allergiset reaktiot, kuten ihottumat (mahdollisesti punoittava, kutiseva tai kohoihottuma) ja ihon ja muiden kudosten vaikea turvotus
- unettomuus
- ahdistus
- kohonnut kolesteroli
- kohonneet triglyseridit
- kihti
- verenvuoto vatsassa
- maksatulehdus ja ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- lisääntynyt virtsaaminen
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- kouristuskohtaukset
- verihutaleiden vähäisyys
- jano (nestehukka)
- epätavallisen runsaat kuukautiset
- ilmavaivat
- ruokahaluttomuus
- suun haavaumat
- lihassärky (kipu), arkuus tai heikkous
- kuume
- painon lasku
- laboratoriotulokset: muutokset verikokeiden tuloksissa (veren kemia ja verisolujen määrä)
- sekavuustila
- keskittymisvaikeudet
- pyörtyminen
- näön hämärtyminen
- jalkojen ja käsien turvotus
- korkea verenpaine
- matala verenpaine ja huimaus ylösnoustaessa
- käsien ja jalkojen kylmyys
- akne

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sydänkohtaus
- diabetes
- munuaisten vajaatoiminta

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikeat tai hengenvaaralliset ihoreaktiot, mm. ihorakkulat (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- korkea verensokeri

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua, sillä ne voivat olla merkkejä haimatulehduksesta. Kerro lääkärillesi myös jos sinulla esiintyy nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua (koskee etenkin lonkka-, polvi- ja olkaniveliä) ja liikkumisvaikeuksia, sillä ne voivat olla merkkejä osteonekroosista. Ks. myös kohta 2 **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Norviria.**

Tyypin A ja B hemofiliaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu lisääntynyttä verenvuototaipumusta tämän ja muidenkin proteaasineestäjälääkitysten aikana. Jos sinulla ilmenee tällaista, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Norviria käytävillä potilailla on ilmoitettu maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, maksatulehdusta (hepatiittia) ja harvoin keltaisuutta. Joillakin potilailla oli muita sairauksia tai he käyttivät muita lääkkeitä. Olemassa oleva maksasairaus tai maksatulehdus voi pahentua.

Lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta on ilmoitettu etenkin käytettäessä kolesterolia alentavia lääkkeitä ja antiretroviraalista lääkitystä, johon kuuluu proteaasinestäjiä ja nukleosidianalogeja. Nämä lihasvaikutukset ovat harvinaisissa tapauksissa olleet vakavia (rabdomyolyyysi). Jos sinulla esiintyy selittämätöntä tai jatkuvaa lihaskipua, -arkuutta, -heikkoutta tai -kouristuksia, lopeta lääkkeen käyttäminen ja ota viipymättä yhteys lääkäriisi tai hakeudu lähimmän sairaalan päivystyspoliklinikalle.

Kerro lääkäriillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyi allergiseen reaktioon viittaavia oireita Norvirin ottamisen jälkeen (esim. ihottumaa, nokkosihottumaa tai hengitysvaikeuksia).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkäriillesi, apteekkiin tai päivystyspoliklinikalle. Häätötilanteessa hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Norvir-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Norviria pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia sen värissä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Norvir sisältää

- Vaikuttava aine on ritonaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiriä.
- Tabletin muut aineet ovat: kopovidoni, sorbitaanilauraatti, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumstearyyli-fumaraatti.
- Tabletin kalvopäällysteen aineosat ovat: hypromelloosi, titaanidioksidi, makrogoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, kolloidinen vedetön piidioksidi, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Norvir kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, ja niihin on merkitty koodi ”NK” toiselle puolelle.

Norvir kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana kolmessa eri pakkauskoossa

- Yksi 30 tabletin purkki
- Yksi 60 tabletin purkki
- Monipakkaus sisältää kolme 30 kalvopäällysteisen tabletin purkkia (90 tablettia)

Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole markkinoilla.

Norviria on saatavana myös jauheena oraalisuspensiota varten, joka sisältää 100 mg ritonaviiria.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 5623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

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: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>