

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 87,75 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, с форма на капсула, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с размери приблизително 19,1 mm x 10,2 mm, с вдлъбнато релефно означение "M163" от едната страна и гладки от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ритонавир е показан за приложение в комбинация с други антиретровирусни средства за лечението на пациенти, инфектирани с HIV-1 (възрастни и деца на и над 2 години).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ритонавир Mylan трябва да се прилага от лекар с опит в лечението с HIV инфекция.

#### Дозировка

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори трябва да се има предвид Кратката характеристика на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

#### *Възрастни*

Ампренавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно.

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно.

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно.

Лопинавир съвместно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg .

Саквинавир 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, които са приемали антиретровирусна терапия (АРТ). Лечението се започва със саквинавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в продължение на първите 7 дни, а след това саквинавир 1 000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, при нелекувани пациенти с АРТ.

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно. Типранавир с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти.

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с АРТ. Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте Кратката характеристика на продукта за дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно, при пациенти които са приемали АРТ.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

#### *Деца и юноши*

Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозата се отнесете към продуктовата информация на други протеазни инхибитори одобрени за едновременно приложение с ритонавир.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Ритонавир може да бъде подходящ за предпазлива употреба като фармакокинетичен енхансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага едновременно, тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете към Кратката характеристика на продукта (КХП) на прилагания едновременно протеазен инхибитор.

##### *Чернодробно увреждане*

Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен енхансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен С) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на едновременно използваните протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва съвместно. При тази популация пациенти за специфични препоръки при дозиране трябва да се преглежда КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

##### *Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

##### *Възрастни*

Препоръчителната дозировка на ритонавир е 600 mg (6 таблетки) два пъти дневно (общо 1 200 mg дневно), през устата.

Постепенното увеличаване на дозата на ритонавир в началото на лечението може да спомогне за подобряване на поносимостта. Лечението трябва да започне с 300 mg (3 таблетки) два пъти дневно за период от три дни и да се повишава с по 100 mg (1 таблетка) два пъти дневно, до достигане на 600 mg два пъти дневно за интервал, не по-дълъг от 14 дни. Пациентите не трябва да остават на 300 mg два пъти дневно повече от 3 дни.

##### *Педиатрична популация (на и над 2-годишна възраст)*

Препоръчителната доза на ритонавир при деца е 350 mg/m<sup>2</sup> през устата два пъти дневно и не трябва да надхвърля 600 mg два пъти дневно. Ритонавир трябва да се започва в дозировка 250 mg/m<sup>2</sup> и да се увеличава на 2 до 3-дневни интервали с по 50 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

Други лекарствени форми/концентрации може да бъдат по-подходящи за приложение при тази популация.

За по-големи деца може да е подходящо, таблетките като поддържаща доза, да се заменят с други лекарствени форми.

**Таблица 1. Преминаване от доза под формата на прах за перорална суспензия към таблетки при деца**

Доза на прах за перорална суспензия	Доза на таблетките
175 mg (2,2 ml) два пъти дневно	200 mg сутрин и 200 mg вечер
350 mg (4,4 ml) два пъти дневно	400 mg сутрин и 300 mg вечер
437,5 mg (5,5 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 400 mg вечер
525 mg (6,6 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 500 mg вечер

Ритонавир не се препоръчва при деца на възраст под 2 години поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Фармакокинетичните данни са показали, че не е необходимо корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Понастоящем няма специфични данни за тази популация пациенти и затова не може да се направят специфични препоръки за дозата. Бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, следователно при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на общия телесен клирънс. Тъй като ритонавир е свързан с плазмените протеините във висока степен, малко вероятно е той да бъде отстранен в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

##### *Чернодробно увреждане*

Ритонавир се метаболизира и елиминира главно от черния дроб. Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ритонавир при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Ритонавир Мулан филмирани таблетки се прилагат перорално и трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

Ритонавир Мулан филмирани таблетки трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Когато ритонавир се използва за фармакокинетичен енансер на други протеазни инхибитори, трябва да се имат предвид противопоказанията в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Ритонавир не трябва да се прилага като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A и CYP2D6 медираните биотрансформации. Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир и ако не е известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на едновременно приложени лекарства продукт, което води до повишена експозиция на едновременно приложени лекарства продукт и риск от клинично значими нежелани събития.

Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата. За някои лекарствени продукти, противопоказанията може да бъдат по-значими, когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство отколкото, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енансер (напр. рифабутин и вориконазол):

**Таблица 2. Лекарствени продукти, които са противопоказани при употреба с ритонавир**

Клас лекарствен продукт	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
<b>Повишени или понижени нива на съпътстващи лекарствени продукти</b>		
$\alpha_1$ -адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации на норпетидин, пироксикам, пропоксифен. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения, или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Антистенокардни	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Противотуморни средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши потенциала за сериозни и/или животозастрашаващи реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).
Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин. Във връзка с това, повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антибиотик	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина и ритонавир.

Клас лекарствен продукт	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
<b>Повишени или понижени нива на съпътстващи лекарствени продукти</b>		
Антимикотици	Вориконазол	Едновременната употреба на ритонавир (400 mg два пъти дневно и повече) и вориконазол е противопоказана поради намаление на плазмените концентрации на вориконазол и възможна загуба на ефект (вж. точка 4.5)
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.
Антиподагрозни	Колхицин	Вероятност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бърбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антимикобактериални	Рифабутин	Едновременната употреба на ритонавир (500 mg два пъти дневно), дозиран като антиретровирусно средство, и рифабутин поради повишение на серумните концентрации на рифабутин и риска от нежелани реакции, включително увеит (вж. точка 4.4). Препоръките за приложение на ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер с рифабутин са посочени в точка 4.5
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това, повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващо приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.

Клас лекарствен продукт	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
<b>Повишени или понижени нива на съпътстващи лекарствени продукти</b>		
Липидомодифициращи средства		
НМГ Со-А редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансферащ протеин (МТТР)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5).
	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава потенциалът за свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. Точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5).
Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам. Във връзка с това, повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (Предупреждение за парентералната употреба на мидазолама вж. точка 4.5).
<b>Понижено ниво на лекарствения продукт ритонавир</b>		
Растителни продукти	жълт кантарион	Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ритонавир не води до излекуване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получащи ритонавир или друга антиретровирусна терапия може да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията.

Когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид Кратката характеристика на продукта за съответния протеазен инхибитор.

## Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер

### *Пациенти с хронична диария или малабсорбция*

Ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

### *Хемофилия*

Има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизъмът на действие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

### *Тегло и метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### *Панкреатит*

Трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, при които проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с ритонавир трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

### *Синдром на възпаление при имунно възстановяване*

При пациенти инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно възстановяване се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

### *Чернодробно заболяване*

Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.2). Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана



антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

#### *Бъбречно заболяване*

Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречно увреждане не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс (вж. също точка 4.2).

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишен креатинин, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил фумарат (DF) (вж. точка 4.8).

#### *Остеонекроза*

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### *Удължаване на PR-интервала*

Доказано е, че ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои пациенти. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атриовентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с основно структурно сърдечно заболяване и съществуващи абнормни изменения в проводната системата или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR-интервала (каквито са верапамил или атазанавир). Ритонавир трябва да се прила с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

#### Взаимодействия с други лекарствени продукти

##### *Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

Когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали информация по-долу е приложима трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

##### *PDE5 инхибитори*

При предписването на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир трябва да се подхожда с особено внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до асоциирани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на аванафил или варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на силденафил с ритонавир е противопоказана при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3)

##### *HMG-CoA редуктазни инхибитори*

HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от CYP3A по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир със симвастатин или ловастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва едновременно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от CYP3A, също трябва внимание и трябва да се има предвид

намаляване на дозите. Докато елиминирането на розувастатин не зависи от СУР3А, съобщава се за повишаване на експозицията на розувастатин при едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или розувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от СУР3А и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с НМГ-СоА редуктазен инхибитор се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

#### *Колхицин*

Животозастрашаващи и летални взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на СУР3А като ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### *Дигоксин*

Особено внимание се изисква, при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалееят с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по-постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

#### *Етинилестрадиол*

Когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва едновременно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени маточния профил на кървене.

#### *Глюкокортикоиди*

Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от СУР3А4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия (вж. точка 4.5).

#### *Тразодон*

Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на СУР3А4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с единична доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

#### *Ривароксабан*

Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

#### *Риоцигуат*

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на риоцигуат (вж. точка 4.5).

### *Ворапаксар*

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на ворапаксар (вж. точка 4.5).

### *Бедаквилин*

Силни инхибитори на СYP3A4, като протеазните инхибитори, може да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално може да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансминазите (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).

### *Деламанид*

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на СYP3A (ритонавир) може да повиши експозицията на метаболита на деламанид, което е свързано с удължаване на QTc - интервала. Следователно, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта за деламанид).

### *Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Профилите на взаимодействия на HIV-протеазни инхибитори, прилагани едновременно с ниска доза ритонавир са зависими от съответния протеазен инхибитор, прилаган съвместно.

За описание на механизмите и възможните механизми, способстващи за профила на взаимодействия на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, също прегледайте Кратката характеристика на продукта за съответния подсилван протеазен инхибитор.

### *Саквинавир*

Не трябва да се използват дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно. По-високи дози ритонавир показват, че са свързани с повишена честота на нежелани реакции. Едновременната употреба на саквинавир и ритонавир води до тежки нежелани реакции, главно диабетна кетоацидоза и чернодробни нарушения, особено при пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване.

Саквинавир/ритонавир не трябва да се употребява едновременно с рифампицин, поради повишен риск от тежка хепатотоксичност (проявява се с повишаване на чернодробните трансминази), ако трите лекарствени продукта се приложат едновременно (вж. точка 4.5).

### *Типранавир*

Едновременното приложение на типранавир с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с фатален изход. Препоръчителна е допълнителна бдителност при пациенти със съпътстваща инфекция с хроничен хепатит В или С, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се прилагат, тъй като може да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

### *Фозампренавир*

Не е оценявано клинично едновременното приложение на фозампренавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

### *Атазанавир*

Не е оценявано клинично едновременното приложение на атазанавир с ритонавир при дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени

профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата от ритонавир до 200 mg един път дневно. В този случай е оправдано провеждането на пряко клинично наблюдение. За повече информация вижте Кратката характеристика на продукта за атазанавир.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 87,75 mg натрий в таблетка, които са еквивалентни на 4,4% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Максималната дневна доза на този лекарствен продукт е еквивалентна на 53% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием натрий.

Ритонавир се счита, че представлява „високо ниво“ на натрий. Това особено трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното приложение на ритонавир и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (например алпразолам), инхибиращите ефекти на ритонавир върху CYP3A4 може да намалее с времето. Ритонавир има голям афинитет също към P-гликопротеина и може да инхибира този транспортер. Инхибиращият ефект на ритонавир (със или без друг протеазен инхибитор) върху P-gp активността може да намалее с времето (например дигоксин и фексофенадин - вж. таблицата по-долу “Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти”). Ритонавир може да индуцира глюкуронирането и оксидацията от CYP1A2, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия, при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер също се съдържа в Кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания протеазен инхибитор.

##### Лекарствени продукти повлияващи нивата на ритонавир

Серумните нива на ритонавир могат да се понижат при едновременна употреба с растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на лекарство метаболизиращите ензими от жълтия кантарион. Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече получава жълт кантарион, жълтият кантарион трябва да се спре и ако е възможно да се проверят нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир може да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. делавирдин, ефавиренц, фенитоин и рифампицин). Тези лекарствени взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други неантиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

**Таблица 3. Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с протеазни инхибитори**

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на ритонавир (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Ампренавир	600 на 12 часа	100 на 12 часа	Ампренавир <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 пъти
Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 600 mg ампренавир два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Ритонавир перорален разтвор не трябва да се използва при деца едновременно с ампренавир перорален разтвор, поради риск от токсичност свързана с помощните вещества на двете форми. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за ампренавир.					
Атазанавир	300 на 24 часа	100 на 24 часа	Атазанавир Атазанавир <sup>1</sup>	↑ 86% ↑ 2 пъти	↑ 11 пъти ↑ 3-7 пъти
Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за атазанавир.					
Дарунавир	600, единична	100 на 12 часа	Дарунавир	↑ 14 пъти	
Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на СYP3A. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за дарунавир.					
Фозампренавир	700 на 12 часа	100 на 12 часа	Ампренавир	↑ 2,4 пъти	↑ 11 пъти
Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на СYP3A4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за фозампренавир.					
Индинавир	800 на 12 часа	100 на 12 часа	Индинавир <sup>3</sup>	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	400 на 12 часа	400 на 12 часа	Индинавир <sup>3</sup>	↔	↑ 4 пъти
			Ритонавир	↔	↔
Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание, в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиоза.					

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на ритонавир (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Нелфинавир	1 250 на 12 часа	100 на 12 часа	Нелфинавир	↑ 20 до39%	НО
	750, единична	500 на 12 часа	Нелфинавир Ритонавир	↑ 152% ↔	НО ↔
Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване.					
Саквинавир	1 000 на 12 часа	100 на 12 часа	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 15-пъти	↑ 5-пъти
	400 на 12 часа	400 на 12 часа	Ритонавир Саквинавир <sup>4</sup> Ритонавир	↔ ↑ 17-пъти ↔	↔ НО ↔
Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. Саквинавир трябва да се дава само в комбинация с ритонавир. Ритонавир 100 mg два пъти дневно със саквинавир 1 000 mg два пъти дневно дават за 24 часа системна експозиция на саквинавир подобна на или по-висока от тази, постигана със саквинавир 1200 mg три пъти дневно, без ритонавир.					
В клинично проучване на здрави доброволци за взаимодействието на рифампицин 600 mg веднъж дневно и саквинавир 1 000 mg с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се отбелязва тежка хепатоцелуларна токсичност с повишаване на трансминазите > 20 пъти горната граница на нормата след един до пет дни от началото на комбинираната терапия. Поради повишен риск от тежка хепатотоксичност, саквинавир/ритонавир не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин.					
За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за саквинавир.					
Типранавир	500 на 12 часа	200 на 12 часа	Типранавир Ритонавир	↑ 11 пъти ↓ 40%	↑ 29 пъти НО
Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на СYP3A4 инхибиране. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за типранавир.					
НО: Неопределен.					
<sup>1</sup> Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 400 mg атазанавир веднъж дневно самостоятелно.					
<sup>2</sup> Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 1 200 mg ампренавир два пъти дневно самостоятелно.					
<sup>3</sup> Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.					
<sup>4</sup> Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 600 mg саквинавир три пъти дневно самостоятелно.					

**Таблица 4. Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори**

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на ритонавир (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Диданозин	200 на 12 часа	600 на 12 часа, 2 часа по-късно	Диданозин	↓ 13%	↔
Тъй като ритонавир се препоръчва да се приема по време на хранене, а диданозин трябва да се приема на гладно, прилагането трябва да бъде на интервал от 2,5 h. Не е необходима промяна на дозата.					
Делавирдин	400 на 8 часа	600 на 12 часа	Делавирдин <sup>1</sup> Ритонавир	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Въз основа на сравняване на исторически данни не изглежда фармакокинетиката на делавирдин да се влияе от ритонавир. Може да се има предвид намаляване на дозата ритонавир, когато бъде използван в комбинация с делавирдин.					
Ефавиренц	600 на 24 часа	500 на 12 часа	Ефавиренц Ритонавир	↑ 21% ↑ 17%	
Наблюдавана е повишена честота на нежелани реакции (напр. замаяност, гадене, парестезии) и лабораторни отклонения (повишени чернодробни ензими), когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство.					
Маравирук	100 на 12 часа	100 на 12 часа	Маравирук	↑161%	↑28%
Ритонавир увеличава серумните нива на маравирук вследствие на инхибиране на СУРЗА. Маравирук може да бъде прилаган с ритонавир за повишаване на експозицията на маравирук. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за маравирук.					
Невирапин	200 на 12 часа	600 на 12 часа	Невирапин Ритонавир	↔ ↔	↔ ↔
Едновременното приложение на ритонавир с невирапин не води до клинично значими промени във фармакокинетиката нито на невирапин, нито на ритонавир.					
Ралтегравир	400 единична	100 на 12 часа	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до малко понижаване в нивата на ралтегравир.					
Зидовудин	200 на 8 часа	300 на 6 часа	Зидовудин	↓ 25%	НО
Ритонавир може да индуцира глюкуронирането на зидовудин, което води до леко намалени нива на зидовудин. Не са необходими промени в дозата.					

НО: Неопределено

<sup>1</sup> Въз основа на сравнение на паралелни групи.

**Таблица 5. Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни едновременно прилагани лекарствени продукти**

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременното прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременното прилаганите лекарствени продукти
<b>Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист</b>				
Алфузозин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
<b>Амфетаминови производни</b>				
Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			
<b>Аналгетици</b>				
Бупренорфин	16 на 24 часа	100 на 12 часа	↑ 57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
Глюкуронидни метаболити			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени в популация с развита толерантност към опиати. Следователно, може да не е необходимо коригиране на дозата на бупренорфин или на ритонавир, когато двете се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа Кратката характеристика на лекарствения продукт за едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на норпетидин, пироксикам и пропоксифен и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции (включително респираторна депресия) при едновременно приложение на фентанил с ритонавир.			



Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Метадон <sup>1</sup>	5, единична доза	500 на 12 часа,	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронирането може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага съпътстващо с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронирането от едновременно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антистенокардни</b>				
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат. Съпътстващото приложение с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3)			
<b>Антиаритмици</b>				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон и хинидин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Дигоксин	0,5 единична IV доза	300 на 12 часа, 3 дни	↑ 86%	НО
	0,4 единична перорална доза	200 на 12 часа, 13 дни	↑ 22%	↔
	Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медирания от Р-гликопротеина ефлукс на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир може да намалят с времето, тъй като се проявява индуциране (вж. точка 4.4).			
<b>Антиастматици</b>				
Теофилин <sup>1</sup>	3 mg/kg на 8 часа	500 на 12 часа	↓ 43%	↓ 32%
	Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Противотуморни средства и киназни инхибитори</b>				
Афатиниб	20 mg, единична доза 40 mg, единична доза 40 mg, единична доза	200 на 12 часа, 1 час преди 200 на 12 часа, едновременно 200 на 12 часа, 6 часа след	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на BCRP и P-гр от ритонавир. Степента на увеличение на AUC и C <sub>max</sub> зависи от времето на приложение на ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на афатиниб с ритонавир (вж. Кратката характеристика на продукта за афатиниб). Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.			
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.			
	Едновременното приложение на абемациклиб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте Кратката характеристика на продукта за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.			
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което води до риск за сериозни нежелани събития, включително гърч.			
	Едновременното приложение на ритонавир с апалутамид не е препоръчително.			
Церитиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-гр от ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на церитиниб с ритонавир. Вижте Кратката характеристика на продукта за церитиниб за корекция на препоръчителната доза. Наблюдавайте за нежелани реакции, свързани с церитиниб.			
Дасатиниб, нилотиниб, винкрестин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно приложение с ритонавир, в резултат на което вероятността за увеличаване на честотата на нежелани реакции нараства.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Енкорафениб	Серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което може да повиши риска от токсичност, включително риск от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорафениб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се приеме, че ползата превишава риска и трябва да се използва ритонавир, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.			
Фостаматиниб	Едновременното приложение на фостаматиниб с ритонавир може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония или диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на дозата при поява на такива събития.			
Ибрутиниб	Серумните концентрации на ибрутиниб може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от токсичност, включително риск от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и ритонавир. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва ритонавир, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.			
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.  Съпътстващата употреба на нератиниб с ритонавир е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).			
Венетоклакс	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклакс).  При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклакс относно указанията за дозиране).			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Антикоагуланти</b>				
Ривароксабан	10, единична доза	600 на 12 часа	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Ворапаксар	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир. Не се препоръчва едновременното приложение на ворапаксар с ритонавир (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП за ворапаксар).			
Варфарин	5, единична доза	400 на 12 часа		
S- Варфарин			↑ 9%	↓ 9%
R- Варфарин			↓ 33%	↔
	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин може да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследват антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиконвулсанти</b>				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.			
Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронирането, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Антидепресанти</b>				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100 единична перорална доза	500 на 12 часа	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C <sub>max</sub> на 2-хидрокси метаболита намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, единична доза	200 на 12 часа	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременното приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага едновременно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
<b>Анти-подагрозни лекарства</b>				
Колхицин	Едновременното приложение на колхицин с ритонавир се очаква да повиши концентрации на колхицин. Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане, лекувани с колхицин и ритонавир (CYP3A4 и P-gp-инхибиране) (вж. точки 4.3 и 4.4). Направете справка с информацията за предписване на колхицин.			
<b>Антихистамини</b>				
Астемизол, терфенадин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фексофенадин	Ритонавир може да измени медиацията от Р-гликопротеин ефлукс на фексофенадин, когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин може да намалят с времето тъй като се проявява индуциране.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Лоратадин	Ритонавир, дозиран като като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.			
<b>Антиинфекциозни средства</b>				
Фузидова киселина	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на двете вещества: фузидова киселина и ритонавир и следователно е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Рифабутин <sup>1</sup>	150 дневно	500 на 12 часа	↑ 4-пъти	↑ 2,5-пъти
25- <i>O</i> -дезацетил метаболит на рифабутин			↑ 38-пъти	↑ 16-пъти
	Поради голямо повишение на AUC на рифабутин, едновременната употреба на рифабутин с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е <b>противопоказана</b> (вж. точка 4.3). Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта за протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.			
Рифампицин	Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничените данни сочат, че когато високи дози от ритонавир (600 mg два пъти дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицина (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавира при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.			
Вориконазол	200 на 12 часа	400 на 12 часа	↓ 82%	↓ 66%
	200 на 12 часа	100 на 12 часа	↓ 39%	↓ 24%
	Едновременното приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство и вориконазол е <b>противопоказано</b> поради намаляване на концентрациите на вориконазол (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Атовахон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство индуцира глюкуронирането и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атовахон. Когато атовахон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтични ефекти.			
Бедаквилин	Липсва проучване на взаимодействията само с ритонавир. В едно проучване на взаимодействията с единична доза бедаквилин и множество дози лопинавир/ритонавир AUC на бедаквилин се повишава с 22%. Това повишение вероятно се дължи на ритонавир, като може да се наблюдава по-изразен ефект при продължително едновременно приложение. Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, едновременното приложение трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често проследяване на електрокардиограмата и на трансминазите (вж. точка 4.4 и направете справка с Кратката характеристика на продукта на бедаквилин).			
Кларитромицин	500 на 12 часа	200 на 8 часа	↑ 77%	↑ 31%
14-ОН метаболит на кларитромицин			↓ 100%	↓ 99%
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. При пациенти с бъбречна недостатъчноост трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата трябва да се намали със 75%.			
Деламанид	Няма проучване за взаимодействието само с ритонавир. При едно проучване за лекарствени взаимодействия със здрави доброволци на деламанид 100 mg два пъти дневно и лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно за 14 дни експозицията на метаболита на деламанид, DM-6705, е била повишена с 30%. Поради риск от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходима, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с Кратката характеристика на продукта за деламанид).			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Еритромицин, итраконазол				
Кетоконазол	200 дневно	500 на 12 часа	↑ 3,4-пъти	↑ 55%
Сулфаметоксазол/Триметоприм <sup>2</sup>	800/160, единична доза	500 на 12 часа	↓ 20% / ↑ 20%	↔
<b>Антипсихотици/Невролептици</b>				
Клозапин, пимозид				
Халоперидол, рисперидон, тиоридазин				
Луразидон				
Кветиапин				



Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>β2 – агонисти (дългодействащи)</b>				
Салметерол	Ритонавир инхибира СYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметерол. Следователно съпътстваща употреба не се препоръчва.			
<b>Антагонисти на калциевите канали</b>				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.			
<b>Ендотелинови антагонисти</b>				
Бозентан	Едновременното приложение на бозентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C <sub>max</sub> ) на бозентан в стационарно състояние и площта под кривата (AUC)			
Риоцигуат	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на СYP3A и Р-гр от ритонавир. Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с ритонавир (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта за риоцигуат).			
<b>Ерготаминови производни</b>				
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</b>				
Цизаприд	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>НСV директно действащи антивирусни средства</b>				
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от ритонавир.  Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и ритонавир не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>НСV протеазни инхибитори</b>				
Симепревив	200 веднъж дневно	100 на 12 часа	↑ 7,2-пъти	↑ 4,7-пъти
Ритонавив повишава плазмената концентрация на симепревив, като резултат от инхибиране на СУР3А4. Едновременното приложение на ритонавив със симепревив не се препоръчва				
<b>HMG Co-A редуктазни инхибитори</b>				
Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от СУР3А метаболизма, като ловастатин и симвастатин, се очаква да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавив, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавив е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3). Аторвастатин е по-малко зависим от СУР3А метаболизма. Докато елиминирането на росувастатин не зависи от СУР3А, нарастване на експозицията на росувастатин е отбелязана при едновременно приложение с ритонавив. Механизмът на това взаимодействие е неясен, но може би се дължи на инхибиране при пренасянето. Когато се използва с ритонавив, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антивирусно средство трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от СУР3А и не се очакват взаимодействия с ритонавив. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се препоръчват правастатин или флувастатин.			
<b>Хормонални контрацептиви</b>				
Етинилестрадиол	50 µg единична доза	500 на 12 часа	↓ 40%	↓ 32%
Поради редукция на концентрациите на етинилестрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при едновременно приложението с ритонавив, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавив да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).				

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Имуносупресори</b>				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, такролимусили еверолимус. Когато тези лекарствени продукти се прилагат съпътстващо с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.			
<b>Липидомодифициращи средства</b>				
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A4 от ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид. Съпътстващата употреба на ритонавир с ломитапид е противопоказана (вж. информация за предписване на ломитапид) (вж. точка 4.3).			
<b>Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)</b>				
Аванафил	50, единична доза	600 на 12	↑ 13-пъти	↑ 2,4-пъти
Съпътстваща употреба на аванафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).				
Силденафил	100, единична доза	500 на 12 часа	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти
Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е <b>противопоказана</b> при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).				
Тадалафил	20, единична доза	200 на 12 часа	↑ 124%	↔
Едновременната употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4).				
При едновременна употреба на тадалафил с ритонавир при пациенти с пулмонална артериална хипертония, вижте Кратката характеристика на продукта за тадалафил.				
Варденафил	5, единична доза	600 на 12 часа	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти
Едновременната употреба на варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).				

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Седативи/хипнотици</b>				
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален и парентерален мидазолам	<p>Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3) Мидазоламът основно се метаболизира от CYP3A4. Едновременната му употреба с ритонавир може да причини голямо увеличаване в концентрацията на този бензодиазепин.</p> <p>Няма проведени изследвания върху лекарственото взаимодействие на ритонавир с бензодиазепини.</p> <p>Въз основа на данни за другите CYP3A4 инхибитори, плазмените концентрации на мидазолам се очакват да бъдат значително по-високи когато мидазолам се дава перорално. По тази причина, ритонавир не трябва да се приема едновременно с перорален мидазолам (вж. точка 4.3), като едновременната употреба на ритонавир с парентерален мидазолам трябва да е с повишено внимание. Данни от едновременното приложение на парантерален мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4 кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолама. В случай, че ритонавир се прилага едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да бъде направено в интрузни отделения или подобни места, които да осигурят пряко клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случа на дихателна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се направи коригиране на дозата на мидазолам особено ако е приложена повече от една доза мидазолам.</p>			
Триазолам	0,125 единична доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑ 87%
Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на триазолам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).				
Петидин	50 перорална единична доза	500 на 12 часа	↓ 62%	↓ 59%
Метаболит на норпетидин			↑ 47%	↑ 87%
Употребата на петидин и ритонавир е <b>противопоказана</b> поради повишените концентрации на метаболита, норпетидин, който има и аналгетична, и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин може да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.				

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави r (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Алпразолам	1, единична доза	200 на 12 часа, 2 дни 500 на 12 часа, 10 дни	↑2,5 пъти ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	След започване на ритонавир се инхибира метболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10 дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.			
<b>Сънотворни</b>				
Золпидем	5	200, 4 дози	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир може да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
<b>Продукти за прекратяване на тютюнопушенето</b>				
Бупропион	150 150	100 на 12 часа 600 на 12 часа	↓22% ↓66%	↓ 21% ↓62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното приложение на бупропион с многократни дози ритонавир се очаква понижаване нива на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано е, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчителната дозировка бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие при краткосрочното приложение на ниски дози ритонавир (200 mg два пъти дневно за два дни), което предполага, че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно приложение с ритонавир.			

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на ритонави р (mg)	Ефект върху AUC на едновременн о прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
--	--	-------------------------------	---	--

### Стероиди

Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон

При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен, или интраназален флутиказон пропионат са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адrenalна супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолови нива са понижени 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид и триамцинолон. Следователно не се препоръчва съпътстващото приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер и тези глюкокортикоиди, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това може да е необходимо, в случай на спиране на глюкокортикоиди, прогресивно намаляване на дозата за продължителен период.

Дексаметазон

Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции.

Преднизон

20	200 на 12 часа	↑ 28%	↑ 9%
----	----------------	-------	------

Когато преднизон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции. AUC на метаболита преднизолон се повишава, съответно с 37 и 28%, след 4 и 14 дни ритонавир.

### Заместителна терапия с тиреоидни хормони

Левотироксин

Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир. Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с ритонавир.

НО: Неопределено

<sup>1</sup> Въз основа на сравнение на паралелни групи

<sup>2</sup> Сулфаметоксазол е прилаган съвместно с триметоприм.

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазодон са съобщавани сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини трябва да се има предвид възможността за усилване на

терапевтичния и токсичния ефекти, поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани едновременно.

#### Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

#### *Инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти*

Инхибиторите на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (например омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно приеманите протеазни инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Голям брой бременни жени (6 100 живи раждания) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; от тях, 2 800 са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно за експозиции на ритонавир използван в комбинирана терапия и не в терапевтични дози ритонавир, а в ниски дози като фармакокинетичен енхансер за други протеазни инхибитори. Тези данни показват, че не се наблюдава увеличаване честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Ритонавир може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с перорални контрацептиви (ПК). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

#### Кърмене

Има публикувани ограничени данни, които показват, че ритонавир се открива в кърмата.

Няма информация за ефекта на ритонавир върху кърмачето или за ефекта на лекарствения продукт върху продукцията на кърма. Поради вероятността за (1) HIV трансмисия (при HIV-отрицателни кърмачета), (2) развитие на вирусна резистентност (при HIV-положителни кърмачета) и (3) сериозни нежелани реакции при кърмачето, се препоръчва жени, живеещи с HIV да не кърмят, ако употребяват ритонавир.

#### Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на ритонавир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритонавир върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания на ритонавир по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяността е известен нежелана реакция, която трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

##### *Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер са зависими от съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции, отнесете се към КХП на съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

##### *Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

##### Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства са били гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (горна и долна)), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщени са следните нежелани реакции, с умерен до тежък интензитет, с възможна или вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в последователност с намаляваща сериозност: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията отбелязани като такива с неизвестна честота са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

**Таблица 6. Нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетинговия период при възрастни пациенти**

Системно-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечест и	Повишени брой неутрофили
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и едем на лицето
	Редки	Анафилаксия



<b>Системно-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замайване, периферна невропатия
	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост, нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на окото	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (горна и долна), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия
	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хепатит (включително повишени AST, ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен)
	Чести	Акне
	Редки	Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)

<b>Системно-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много често	Артралгия и болки в гърба,
	Често	Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена/СРК
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Често	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечесто	Остра бъбречна недостатъчност
	С неизвестна честота	Нефролитиоза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Често	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Често	Треска, загуба на телло
Изследвания	Често	Повишена амилаза, намалени свободен и общ тироксин
	Нечесто	Повишена глюкоза, повишен магнезий, повишена алкална фосфатаза

#### Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти, се наблюдава покачване на чернодробните трансминази повече от пет пъти над горната граница на нормата и клинично проявен хепатит и жълтеница.

#### Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теллото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV може да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на поява много варира, те може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван фатален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване може да са с риск от повишение на триглицеридите и панкреатит (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрични популации*

Профилът на безопасност на ритонавир при деца на възраст 2 и повече години е подобен на наблюдавания при възрастни.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинични проучвания е приел 1 500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност, с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

### Лечение

Специфичен антидот за предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир вероятно не може да бъде отстранен в значима степен чрез диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антивирусни лекарствени продукти за системно приложение, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

#### Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на СУР3А медириания метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор като цяло се постига с дози ритонавир от 100 mg дневно до 200 mg два пъти дневно и е зависимо от едновременно прилагания протеазен инхибитор. За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор, вижте точка 4.5. и се отнесете към Кратката характеристика на продукта за съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

#### Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен

афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

Ритонавир е първият протеазен инхибитор (одобрен през 1996), за който е доказана ефикасност в проучване с клинични крайни точки. Освен това поради инхибиторните свойства на ритонавир по отношение на метаболизма, неговата употреба като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори е преобладаващото приложение на ритонавир в клиничната практика (вж. точка 4.2).

#### Влияние върху електрокардиограмата

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg един път на ден ) контролирано, кръстосано проучване при 45 здрави възрастни, с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Средната максимална разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF от плацебо е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден при стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF  $\geq 60$  msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ритонавир. Средните промени на PR-интервала, в сравнение с изходното ниво, са в границите от 11,0 до 24,0 msec в 12-часовия интервал след приложение на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

#### Резистентност

Резистентните към ритонавир изолати от HIV-1 са определени *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир основно се свързва с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Кумулирането на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71, и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир. Като цяло, тъй като се натрупват мутациите, свързани с резистентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид Кратката характеристика на продукта за други протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни, за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

#### Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на ритонавир (монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери на болестната активност като броя CD4 клетки и вирусна РНК са оценявани в няколко проучвания при пациенти с HIV-1 инфекция. Най-важни са следните проучвания:

##### *Употреба при възрастни*

Едно контролирано клинично проучване, завършило през 1996, с ритонавир като допълнително лечение при пациенти с HIV-1 инфекция, подложени на екстензивно предварително лечение с нуклеозидни аналози и изходен брой CD4 клетки  $\leq 100$  клетки/ $\mu$ l показва намаление на смъртността и събитията, характеризиращи СПИН. Средната определена промяна спрямо изходните нива на HIV РНК за 16 седмици е  $-0,79 \log_{10}$  (максимално средно намаление:  $1,29 \log_{10}$ ) в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,01 \log_{10}$  в контролната група. Най-често употребяваните нуклеозиди в това проучване са зидовудин, ставудин, диданозин и залцитабин.

В едно проучване, завършило през 1996, при пациенти с по-малко напреднала HIV-1 инфекция (CD4 клетки 200-500 клетки/ $\mu$ l) без предходна антиретровирусна терапия ритонавир, в комбинация със зидовудин, или като монотерапия показва намаление на вирусния товар в плазмата и увеличаване на броя CD4 клетки. Средната определена промяна в сравнение с изходните нива на HIV РНК за 48 седмици е  $-0,88 \log_{10}$  в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,66 \log_{10}$  в групата на ритонавир + зидовудин и  $-0,42 \log_{10}$  в групата на зидовудин.

Продължаването на лечението с ритонавир трябва да се оценява по вирусния товар, поради възможността за възникване на резистентност, както е описано в точка 4.1

#### *Употреба при деца*

В едно отворено клинично проучване, завършило през 1998, при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ( $p = 0,03$ ) в нивата на откриваема РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ритонавир, зидовудин и ламивудин), след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003, 50 инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин деца, на възраст от 4 седмици до 2 години, получават ритонавир 350 или 450 mg/m<sup>2</sup> на всеки 12 часа, едновременно прилаган със зидовудин 160 mg/m<sup>2</sup> на всеки 8 часа и ламивудин 4 mg/kg на всеки 12 часа. При *In intent to treat* анализа, 72% и 36% от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ml на седмица 16 и 104, съответно. Отговорът е подобен и за двата режима на дозиране и сред пациентите по възраст.

При проучване завършило през 2000 г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламвудин и/или ставудин са приемали ритонавир 350 или 450 mg/m<sup>2</sup> на всеки 12 часа, едновременно с ламивудин и ставудин. При *In intent to treat* анализа 50% и 57% от пациентите от групата на лечение съответно с 350 и 450 mg/m<sup>2</sup> са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ml на седмица 48.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата абсорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози кумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата, увеличение на привидния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. Времето за достигане на максималната концентрация ( $T_{max}$ ) остава постоянно-приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата. Бъбречният клирънс е средно по-малък от 0,1 l/h и е относително постоянен, независимо от дозата.

Фармакокинетичните параметри, наблюдавани с различните дозови режими на ритонавир самостоятелно, са показани в таблицата по-долу. Плазмените концентрации на ритонавир след прием на единична доза от 100 mg таблетки са подобни на тези при прием на 100 mg меки желатинови капсули, след хранене.

**Таблица 7. Дозови режими на ритонавир**

	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно <sup>1</sup>	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 или 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 до 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Стойности, изразени като средно геометрични. Забележка: ритонавир е приеман след хранене за всички посочени режими.

#### *Ефекти на храната върху пероралната абсорбция*

Храната слабо понижава бионаличността на ритонавир таблетки. Приемът на единична доза от 100 mg ритонавир таблетки едновременно с храна с умерено съдържание на мазнини (857 kcal, 31% калории от мазнини) или високо съдържание на мазнини (907 kcal, 52% калории от мазнини) е свързан със средно понижение на AUC и C<sub>max</sub> на ритонавир с 20-30%.

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение (V<sub>B/F</sub>) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след единична доза 600 mg. Свързването с плазмените протеини на ритонавир в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1,0 – 100 µg/ml. Ритонавир се свързва със сравним афинитет и с човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG) и с човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на белязан с <sup>14</sup>C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбречната жлеза, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага, че ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

#### Биотрансформация

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от семейството изоензими CYP3A, и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидация. При човека са установени четири метаболита на ритонавир. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (M-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на основното съединение. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на основното съединение.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори може да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### Елиминиране

Проучванията при хора с радиоактивно белязан ритонавир показват, че елиминирането на ритонавир е главно чрез хепато-билиарната система; приблизително 86% от радиоактивно обелязания продукт се открива във фекалиите, част от които се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на елиминиране на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

## Специални популации

Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или  $C_{max}$ . Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесно тегло или ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години, когато са приети 100 mg в комбинация с лопинавир или при по-високи дози в отсъствието на други протеазни инхибитори е подобно на това, наблюдавано при по-млади възрастни пациенти.

### *Пациенти с увредена чернодробна функция*

След многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh клас A и B, 400 mg два пъти дневно), експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значимо между двете групи.

### *Пациенти с увредена бъбречна функция*

Фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане. Все пак тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречно увреждане не се очакват промени в тоталния телесен клирънс.

### *Педиатрични пациенти*

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца на възраст над 2 години, с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир е приблизително 1,5 до 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години, в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца на възраст под 2 години, с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 450 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване са високо вариабилни и до известна степен по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир намалява с възрастта, със стойности на медианата от 9,0 l/h/m<sup>2</sup> при деца под 3 месечна възраст, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> при деца между 3 и 6 месечна възраст и 4,4 l/h/m<sup>2</sup> при деца между 6 и 24 месечна възраст.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни идентифицират главните таргетни органи, като черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулна дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово специфично спонтанно заболяване. При това, не са констатирани клинично значими бъбречни аномалии при клиничните проучвания.

Наблюдавани са тератогенни ефекти при плъхове (ембрионален леталитет, понижено телесно фетално тегло, забавяне на вкостяването и висцерални промени, включително забавяне

слизането на семенника) най-вече при достигане на токсична доза за майката. При зайци са наблюдавани тератогенни ефекти (ембрионален леталитет, понижени размери на котилото и понижено телесно фетално тегло) при достигане на токсична доза за майката.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в серия от *in vitro* и *in vivo*, тестове включително теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, теста с миши лимфом, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Дългосрочните проучвания за канцерогенност на ритонавир, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Таблетка

Коповидон  
Сорбитанов лаурат  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Натриев хлорид  
Натриев стеарилфумарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макроголи  
Хидроксипропилцелулоза  
Талк  
Жълт железен оксид (E172)  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Полисорбат 80

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

За бутилката от HDPE: след първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от HDPE с полипропиленова капачка на винт, индукционно запечатана с алуминиево фолио и вграден сушител.

Опаковки: 30, 90, 100 и групова опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.



Блистерна опаковка от ОРА/алуминий/PVC- алуминий, съдържаща 30 и 90 таблетки.  
Опаковка с перфориран еднодозов блистер от ОРА/алуминий/PVC- алуминий, съдържаща 30 × 1, 90 × 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10 ноември 2017 г.  
Дата на последно подновяване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
ИРЛАНДИЯ

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
2900 Komarom  
УНГАРИЯ

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
ГЕРМАНИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА БУТИЛКА ОТ HDPE**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Високо съдържание на натрий - преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

Дата на отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1242/001 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1242/002 90 филмирани таблетки

EU/1/17/1242/003 100 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ритонавир Mylan

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Високо съдържание на натрий - преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1242/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/17/1242/002 90 филмирани таблетки  
EU/1/17/1242/003 100 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ритонавир Mylan

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА НА БУТИЛКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Високо съдържание на натрий - преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

Дата на отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1242/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ритонавир Mylan

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Високо съдържание на натрий - преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

Дата на отваряне: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1242/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БЛИСТЕРА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Високо съдържание на натрий – вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

30 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

90 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Да се приема с храна.

Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1242/005 30 филмирани таблетки

EU/1/17/1242/006 90 филмирани таблетки

EU/1/17/1242/007 30 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

EU/1/17/1242/008 90 × 1 филмирани таблетки (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ритонавир Mylan

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки  
ритонавир

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Ритонавир Mylan 100 mg филмирани таблетки ритонавир (ritonavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ритонавир Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Ритонавир Mylan
3. Как да приемате Ритонавир Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ритонавир Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ритонавир Mylan и за какво се използва

Ритонавир Mylan съдържа активното вещество ритонавир. Ритонавир е протеазен инхибитор, използван за контрол на ХИВ инфекцията. Ритонавир се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства (антиретровирусни продукти) за контрол на Вашата ХИВ инфекция. С Вашия лекар ще обсъдите коя комбинация от лекарства е най-подходяща за Вас.

Ритонавир Mylan се прилага при деца на 2-годишна възраст или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ, вирусът който причинява СПИН.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Ритонавир Mylan

##### Не приемайте Ритонавир Mylan

- ако сте алергични към ритонавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (вж. точка б).
- ако имате тежко чернодробно заболяване.
- ако вече приемате някое от следните лекарства:
  - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми-тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
  - амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропafenон, хинидин (използвани за подобряване ритъмните нарушения на сърцето);
  - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
  - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);
  - клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перороален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);
  - клозапин, пимозид (прилагани за лечение на аномалните (необичайни) мисли или чувства);

- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство);
  - луразидон (използван за лечение на депресия);
  - ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия);
  - петидин, пироксикам, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);
  - цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
  - рифабутин (прилаган за предотвратяване/лечение на определени инфекции) \*;
  - вориконазол (прилаган за лечение на гъбични инфекции)\*;
  - симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
  - нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
  - ломитапид (прилаган за понижаване на холестерола в кръвта);
  - алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
  - фузидова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
  - силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затруднено дишане. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар (вижте точка: **Други лекарства и Ритонавир Mylan**);
  - аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция);
  - колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. точка **Други лекарства и Ритонавир Mylan**);
  - лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да спре правилното действие на ритонавир. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).
- \* Вашият лекар може да прецени, че е възможно да приемате рифабутин и/или вориконазол с усилваща (по-ниска) доза ритонавир, но ритонавир не трябва да се приема в пълната си доза, едновременно с тези две лекарства.

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Ритонавир Mylan.

Прочетете също списъка от лекарствата в точка “Други лекарства и Ритонавир Mylan“ за употреба с някои други лекарства, изискващи специално внимание.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Ритонавир Mylan.

#### **Важна информация**

- Ако Ритонавир Mylan се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарства. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които ритонавир трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Ритонавир Mylan (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ритонавир не лекува ХИВ инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи ритонавир може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията или СПИН. Ето защо, е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Ритонавир Mylan.

#### **Говорете с Вашия лекар, ако имате или сте имали:**

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.
- **Хепатит В или С** и предшестващо лечение с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща реакция, в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно

провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.

- **Хемофилия**, тъй като има съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), с цел контролиране (овладяване) на кървенето.
- **Еректилна дисфункция**, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.
- **Диабет**, тъй като има съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.
- **Бъбречно заболяване**, тъй като може да е необходимо Вашия лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (напр. протеазни инхибитори).

### Говорете с Вашия лекар, ако получите:

- Неповлияваща се (продължаваща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали полижителното действие на лекарствата, които приемате.
- **Неразположение** (гадене), **повръщане** или **стомашна болка**, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи ритонавир може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** - уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН), скоро след започване на анти-ХИВ лечението, може да развият симптоми на вече съществуващи инфекции, за които дори не са знаели. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции. След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, може да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания може да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за приложение на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, страдания и болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства може да развият това заболяване.
- **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни (вж. точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
- **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм**. Някои пациенти приемащи ритонавир може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения
- Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар, възможно най-скоро.

### Деца и юноши

Ритонавир Mylan не се препоръчва при деца на възраст под 2 години.

### Други лекарства и Ритонавир Mylan

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Има някои лекарства, които не може да приемате с ритонавир при никакви обстоятелства. Те са

изброени по-горе в точка 2, под “Не приемайте Ритонавир Mylan ”. Има някои други лекарства, които може да се приемат, само при определени обстоятелства, описни по-долу.

Следните предупреждения се отнасят, когато Ритонавир Mylan се приема в пълна доза. Въпреки това, тези предупреждения може да се отнасят и за случаите, когато Ритонавир Mylan се използва в по-ниски дози (за усилване) с други лекарства.

**Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.**

- **Силденафил или тадалафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотонията и удължената ерекция. Вие не трябва да приемате Ритонавир Mylan и силденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (в.ж също точка 2. **Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Ритонавир Mylan**). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонална артериална хипертония.
- **Колхицин** (за подагра), тъй като ритонавир може да повиши нивата на това лекарство в кръвта. Не трябва да приемате ритонавир с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. също “**Не приемайте Ритонавир Mylan**“ по-горе).
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Ритонавир Mylan, за да избегне появата на сърдечни проблеми
- **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинилестрадиол, тъй като ритонавир може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други нехормонални средства за контрацепция. Вие може да забележите и неестествено маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и ритонавир.
- **Аторвастатин или розувастатин** (при висок холестерол), тъй като ритонавир може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Говорете с Вашия лекар преди да започнете приема на всякакви понижаващи холестерола лекарства с ритонавир (вижте също “**Не приемайте Ритонавир Mylan**“ по-горе).
- **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон, триамцинолон), тъй като ритонавир може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява по-често за появата на нежелани реакции.
- **Тразодон** (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани реакции като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане, в случай на прием с ритонавир.
- **Рифампицин и саквинавир** (използвани съответно при туберкулоза и ХИВ), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб, в случай на прием с ритонавир.
- **Бозентан, риоцигуат** (използван за пулмонална артериална хипертония) тъй като ритонавир може да повиши нивото на това лекарство в кръвта.

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с ритонавир, тъй като техните ефекти може да бъдат усиленни или намалени, в случай на едновременното им приложение. В някои случаи Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо, Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамина;
- антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин);

- лекарства за лечение на злокачествени заболявания (напр. абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкорафениб, дазатиниб, ибрутиниб, нилотиниб, венетоклакс, винкристин, винбластин);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб)
- антикоагуланти (напр. ривароксабан, ворапаксар, варфарин)
- антидепресанти (напр. амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нефазодон, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
- противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол);
- антихистамини (напр. лоратадин, фексофенадин);
- антиретровирусни лекарства, включително ХИВ-протеазни инхибитори (ампренавир, атазанавир, дарунавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) (делавирдин, ефавиренц, невирапин) и други (диданозин, маравирук, ралтегравир, зидовудин);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин и деламанид);
- противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни (напр. глекапревир/пибренгасвир и симепревир);
- лекарство при тревожност, буспирон;
- лекарства при астма, теофилин, салметерол;
- атовахон, лекарство използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
- бупренорфин, лекарство използвано за лечение на хронична болка;
- бупропион, лекарство използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
- лекарства за епилепсия (напр. карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
- лекарства за сърце (напр. дизопирамид, мексилетин и антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
- лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, такролимус, еверолимус);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (напр. метадон, фентанил);
- сънотворни таблетки (например алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
- транквиланти (например халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
- колхицин при лечение на подагра.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с ритонавир при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под “Не приемайте Ритонавир Mylan”.

### **Прием на Ритонавир Mylan с храна и напитки**

Ритонавир Mylan таблетки трябва да се приема с храна.

### **Бременност и кърмене**

**Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, много е важно да се посъветвате с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.**

Съществува много информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Ритонавир Mylan) по време на бременност. Обикновено, бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността, в по-ниска доза (като усилвател), едновременно с други протеазни инхибитори. Ритонавир не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти, в сравнение с общата популация.

Кърмене не се препоръчва при жени, живеещи с ХИВ, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.

### **Шофиране и работа с машини**

Ритонавир Mylan може да причини замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

### **Ритонавир Mylan съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 87,75 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка таблетка. Това количество е еквивалентно на 4,4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от пет или повече таблетки дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

### **3. Как да приемате Ритонавир Mylan**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемайте това лекарство веднъж или два пъти дневно всеки ден с храна.

Важно е таблетките Ритонавир Mylan да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват

Препоръчителните дози Ритонавир Mylan са:

- ако Ритонавир Mylan се използва за усилване на ефектите на други анти-ХИВ лекарства, обичайната доза за възрастни е 1 до 2 таблетки, веднъж или два пъти дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-ХИВ лекарствата, с които се комбинира Ритонавир Mylan.
- ако Вашият лекар Ви назначи пълната доза, възрастните може да започнат с доза от 3 таблетки сутрин и 3 таблетки 12 часа по-късно, която постепенно да бъде повишавана за период до 14 дни, до достигането на пълната доза от 6 таблетки два пъти дневно (общо 1 200 mg дневно). Децата (на възраст 2 – 12 години) ще започнат с по-ниска от тази доза и ще продължат повишаването ѝ до достигането на позволената за тяхната възраст доза.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

Други форми на това лекарство може да бъдат по-подходящи за деца, които имат затруднения с преглъщането на таблетки

Other forms of this medicine may be more appropriate for children who have difficulty swallowing tablets.

Ритонавир Mylan трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашата ХИВ инфекция, независимо от подобрението, което имате. Ако някоя нежелана реакция не Ви позволява да продължите приема на Ритонавир Mylan, уведомете незабавно Вашия лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Ритонавир Mylan, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Ритонавир Mylan, докато може да се снабдите с ново количество.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ритонавир Mylan**

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на “иглички”, ако сте приели прекалено голямо количество ритонавир. Ако установите, че сте приели повече от необходимото



количество Ритонавир Мулан, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Ритонавир Мулан**

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Ако е почти време за следващата доза, просто я вземете. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### **Ако сте спрели приема на Ритонавир Мулан**

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Ритонавир Мулан, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Ритонавир Мулан съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне на развитието на резистентност към лекарствата.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите реакции на ритонавир зависят от другите лекарства.

Ето защо, е важно да прочетете внимателно точката с нежелани реакции в листовките на другите лекарства.

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- стомашна болка в горната и долната част
- повръщане
- диария (може да бъде тежка)
- неразположение (гадене)
- зачервяване, усещане за топлина
- главоболие
- замаяност
- болка в гърлото
- кашлица
- разстроен стомах или лошо храносмилане
- чувство за изтръпване или мравучкане на ръцете, стъпалата или около устните и устата
- чувство на слабост/умора
- неприятен вкус в устата
- увреждане на нервите, което може да причини слабост и болка
- сърбеж
- обрив
- болки в ставите и гърба

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, повдигнати, със сърбеж), тежък оток на кожата и други тъкани
- безсъние (инсомия)
- тревожност
- повишаване на холестерола
- повишаване на триглицеридите
- подагра
- стомашно кървене
- възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялата част на очите
- често уриниране
- намалена функция на бъбреците
- гърчове (припадъци)
- ниски нива на тромбоцити в кръвта
- жажда (обезводняване)
- необичайно тежка менструация
- отделяне на газове (метеоризъм )
- загуба на апетит
- язва в устата
- мускулни болки (болка), болезненост или слабост
- висока температура
- загуба на тегло
- резултати от лабораторни изследвания: промени в резултатите от кръвните тестове (като химично изследване на кръвта и определяне броя на кръвните клетки)
- обърканост
- трудно задържане на вниманието
- слабост
- замъглено зрение
- подуване на ръцете и ходилата
- високо кръвно налягане
- ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне
- студени ръце и ходила
- акне

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- инфаркт
- диабет
- бъбречна недостатъчност

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или животозастрашаващи кожни реакции, включително мехури (синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза )
- сериозна алергична реакция (анафилаксия)
- високи нива на кръвната захар

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- камъни в бъбреците.

Уведомете Вашия лекар, ако имате неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка 2 **Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете приемете Ритонавир Mylan.**

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Има съобщения за отклонения във функционалните чернодробни показатели, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи ритонавир. Някои от пациентите са имали други заболявания или са приемали други лекарства. При лицата със

съпътстващо чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, чувствителност или слабост, особено при пациентите приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи, тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако след прием на Ритонавир Mylan имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

**Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.**

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Ритонавир Mylan**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или етикета на бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За бутилката от HDPE: след първото отваряне да се използват в рамките на 45 дни.

Да не се съхранява над 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Ритонавир Mylan**

- Активно вещество: ритонавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.
- Други съставки на таблетката: коповидон, сорбитанов лаурат, колоиден, безводен силициев диоксид, натриев хлорид, натриев стеарилфумарат (вж. точка 2 „Ритонавир Mylan съдържа натрий“).
- Филмовото покритие съдържа: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макроголи, хидроксипропилцелулоза, талк, жълт железен оксид (E172), колоиден, безводен силициев диоксид, полисорбат 80.

## Как изглежда Ритонавир Mylan и какво съдържа опаковката

Ритонавир Mylan филмирани таблетки са жълти, с форма на капсула, двойноизпъкнали, със скосени ръбове, с надпис “M163“ от едната страна и гладки от другата страна.

Ритонавир Mylan филмирани таблетки са налични в пластмасови бутилки с капачка на винт, запечатана с алуминиево фолио, съдържащи 30, 90 или 100 таблетки и групови опаковки от 90 таблетки, съставени от 3 бутилки, всяка съдържаща 30 таблетки. Бутилките съдържат и сушител. Не яжте сушителя.

Налични са също в блистерна опаковка, съдържаща 30 и 90 таблетки, и в опаковки с перфориран еднодозов блистер, съдържащи 30 × 1 и 90 × 1 таблетки.

Не всички видови опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

## Производител

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13,  
Ирландия

Mylan Hungary Kft,  
Mylan utca 1, Komárom, H-2900  
Унгария

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Tηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Tηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.