

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 87,75 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté, bikonvexní, potahované tablety se zkosenými hranami ve tvaru tobolky, velikosti přibližně 19,1 mm × 10,2 mm, s vyraženým „M163“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ritonavir je indikován v kombinaci s dalšími antiretroviroty k léčbě pacientů infikovaných HIV-1 (dospělí, dospívající a děti ve věku 2 let a starší).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Ritonavir Mylan má být podáván pouze lékaři se zkušeností s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

*Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky*

Pokud je ritonavir podáván k optimalizaci farmakokinetiky spolu s jinými inhibitory proteázy, je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně podávaného inhibitoru proteázy (PI).

U následujících inhibitorů proteázy HIV-1 bylo schváleno jejich současné užití s ritonavirem z důvodu optimalizace farmakokinetiky v níže uvedených dávkách.

#### *Dospělí*

Amprenavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Atazanavir 300 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Fixní kombinace lopinaviru s ritonavirem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg nebo 800 mg/200 mg. Sachinavir v dávce 1000 mg dvakrát denně spolu se 100 mg ritonaviru dvakrát denně u pacientů již dříve léčených antiretroviroty (ART).

Počáteční dávka sachinaviru je 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté sachinavir v dávce 1000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně u pacientů dosud neléčených ART.

Tipranavir v dávce 500 mg dvakrát denně spolu s 200 mg ritonaviru dvakrát denně (kombinace tipranaviru s ritonavirem nemá být podána pacientům dosud neléčeným ART).

Darunavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně při antiretrovirové léčbě u pacientů již dříve ART léčených. Darunavir v dávce 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně může být užit u některých pacientů již dříve léčených ART. Pro další informace o režimu dávkování jednou denně u pacientů již dříve léčených ART viz souhrn údajů o přípravku darunaviru.

Darunavir 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně u pacientů dosud neléčených ART.

#### *Děti a dospívající*

Ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let a starší. Další doporučení pro dávku naleznete v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých inhibitorů proteázy, u nichž je schváleno jejich současné podávání s ritonavirem.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že je ritonavir primárně metabolizován játry, může být, v závislosti na specifickém inhibitoru proteázy, s nímž je společně užíván, vhodný ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s poruchou funkce ledvin, je-li užíván s opatrností. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance. Pro specifické informace ohledně dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin odkazujeme na souhrn údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného inhibitoru proteázy (PI).

##### *Porucha funkce jater*

Ritonavir nemá být užíván k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (viz bod 4.3). V situaci, kdy nejsou k dispozici farmakokinetické studie u pacientů se stabilní těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh stupeň C) bez dekompenzace, je při užití ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky zapotřebí opatrnosti, vzhledem k tomu, že může dojít ke zvýšení plazmatických hladin současně užívaného PI. Specifická doporučení pro užívání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s poruchou funkce jater závisí na typu inhibitoru proteázy, s nímž je souběžně užíván. Specifické informace ohledně dávkování u těchto pacientů je nutno vyhledat v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného PI.

#### *Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum*

##### *Dospělí*

Doporučená dávka ritonaviru je 600 mg (6 tablet) dvakrát denně (celková dávka 1200 mg denně) perorálně.

Postupné zvyšování dávky ritonaviru na počátku léčby může pomoci zlepšit toleranci. Léčba má být zahájena dávkou 300 mg (3 tablety) dvakrát denně po dobu tří dnů se zvýšením dávky o 100 mg (1 tableta) dvakrát denně až do dosažení dávky 600 mg dvakrát denně po dobu nepřekračující 14 dnů. Pacienti nemají užívat dávku 300 mg dvakrát denně déle než 3 dny.

##### *Pediatrická populace (ve věku 2 let a starší)*

Doporučená dávka ritonaviru u dětí je 350 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně a nemá být překročena dávka 600 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Ritonavir Mylan má být zahájena dávkou 250 mg/m<sup>2</sup> a zvyšována ve dvoudenních až tří denních intervalech o 50 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně.

Pro odpovídající podávání v této populaci mohou být vhodnější přípravky s jinou lékovou formou/silou.

Pro starší děti může být proveditelné nahradit tablety na udržovací dávku jinou lékovou formou.

**Tabulka 1. Schéma dávek pro převedení dětí z prášku pro perorální suspenzi na tablety**

Dávka prášku pro perorální suspenzi	Dávka tablet
175 mg (2,2 ml) 2x denně	200 mg ráno a 200 mg večer
350 mg (4,4 ml) 2x denně	400 mg ráno a 300 mg večer
437,5 mg (5,5 ml) 2x denně	500 mg ráno a 400 mg večer
525 mg (6,6 ml) 2x denně	500 mg ráno a 500 mg večer

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti se nedoporučuje podávat ritonavir dětem mladším 2 let.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Farmakokinetické údaje naznačují, že u starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Dosud nebyl získán dostatek informací o této populaci pacientů, a proto nelze doporučit specifické úpravy schématu dávky. Renální clearance ritonaviru je zanedbatelná, nelze tedy očekávat pokles celkové tělesné clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k vysoké vazbě ritonaviru na bílkoviny nelze očekávat výrazné snížení jeho hladiny pomocí hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy.

##### *Porucha funkce jater*

Ritonavir je metabolizován a eliminován hlavně játry.

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávek (viz bod 5.2). Ritonavir se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

##### *Pediatrická populace*

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost ritonaviru u dětí mladších než 2 roky. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení týkající se dávkování.

#### Způsob podání

Potahované tablety Ritonavir Mylan se podávají perorálně a mají se užívat s jídlem (viz bod 5.2).

Potahované tablety Ritonavir Mylan se mají polykat vcelku, bez kousání, dělení nebo drcení.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI, pak je nutno seznámit se s kontraindikacemi v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného inhibitoru proteázy.

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním, ať už k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum.

Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že ritonavir je silným inhibitorem biotransformací zprostředkovaných CYP3A a CYP2D6. U následujících léčiv je kontraindikováno jejich společné užití s ritonavirem a není-li uvedeno jinak, je užití kontraindikováno na základě schopnosti ritonaviru inhibovat metabolismus souběžně užívaného léčivého přípravku, což se následně projeví zvýšením expozice souběžně užívaného léčivého přípravku a rizika klinicky významných nežádoucích účinků.

Schopnost ritonaviru ovlivňovat enzymy může být závislá na dávce. U některých přípravků mohou být kontraindikace významnější v případě, kdy je ritonavir podáván jako antiretrovirotikum, než když je použit k optimalizaci farmakokinetiky (např. rifabutin a vorikonazol).

**Tabulka 2. Léčiva, která jsou kontraindikována při použití s ritonavirem**

<b>Třída léčiv</b>	<b>Léčivé látky ve třídě</b>	<b>Odůvodnění</b>
<b>Zvýšení nebo snížení hladin současně podávaných léčivých přípravků</b>		
Antagonisté $\alpha_1$ -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, což může vést k závažné hypotenzi (viz bod 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu. Riziko závažné respirační deprese nebo hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků se u těchto přípravků tudíž se zvyšuje.
Antianginóza	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Zvýšení plazmatických koncentrací neratinibu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.5).
	Venetoklax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidinu. Riziko arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků se u těchto přípravků tudíž zvyšuje.
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové a ritonaviru.
Antimykotika	Vorikonazol	Souběžné podávání ritonaviru (400 mg dvakrát denně a více) a vorikonazolu je kontraindikováno z důvodu snížení plazmatických koncentrací a možné ztráty účinku vorikonazolu (viz bod 4.5).
Antiuratika	Kolchicin	Možné riziko vzniku vážných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Riziko závažných arytmií se u těchto přípravků tudíž zvyšuje.

Třída léčiv	Léčivé látky ve třídě	Odůvodnění
<b>Zvýšení nebo snížení hladin současně podávaných léčivých přípravků</b>		
Antituberkulotika	Rifabutin	Souběžné podávání ritonaviru (500 mg dvakrát denně), který je podáván v antiretrovirových dávkách a rifabutinu z důvodu zvýšení koncentrací rifabutinu v séru a rizika nežádoucích účinků, včetně uveitidy (viz bod 4.4). Doporučení týkající se podávání ritonaviru v dávkách k optimalizaci farmakokinetiky spolu s rifabutinem jsou uvedena v bodu 4.5.
Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu a pimozidu. Riziko závažných hematologických abnormalit či jiných vážných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné užití s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).
Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methyleergometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů, vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie.
GI prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Riziko závažných arytmií u tohoto přípravku tudíž vzrůstá.
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů		
Inhibitory HMG Co-A reductázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu; zvýšení rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitor mikrozomálního triacylglycerolového transferového proteinu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené plazmatické koncentrace lomitapidu (viz bod 4.5).

Třída léčiv	Léčivé látky ve třídě	Odůvodnění
<b>Zvýšení nebo snížení hladin současně podávaných léčivých přípravků</b>		
Inhibitory PDE5	Avanafil  Sildenafil   Vardenafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5). Je kontraindikován v případě, že je podáván k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH). Zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko možných nežádoucích účinků vyvolaných sildenafilem (jež zahrnují hypotenzi a synkopu). Viz body 4.4 a 4.5 pro současné užívání sildenafilu u pacientů s erektilní dysfunkcí. Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).
Sedativa/hypnotika	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně podaný midazolam a triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, flurazepamu, perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Riziko extrémní sedace a útlumu dýchání u těchto přípravků tudíž vzrůstá. (Pro upozornění týkající se parenterálního podání midazolamu viz bod 4.5.)
<b>Snížení hladiny léčivého přípravku obsahujícího ritonavir</b>		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou ( <i>Hypericum perforatum</i> ) vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků ritonaviru (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ritonavir neléčí infekci HIV-1 nebo AIDS. U pacientů užívajících ritonavir nebo jiná antiretrovirová léčiva, se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace, související s infekcí HIV-1.

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky s jinými PI, pak je vhodné vzít v úvahu úplný výčet upozornění a opatření pro užití, vztahujících se ke konkrétnímu PI, proto je třeba seznámit se se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) příslušného PI.

#### Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum nebo k optimalizaci farmakokinetiky

##### *Pacienti s chronickým průjmem nebo malabsorpcí*

Mimořádné sledování se doporučuje u pacientů, u kterých se objeví průjem. Vzhledem k relativně častému výskytu průjmů během léčby ritonavirem by mohlo dojít ke snížené absorpci a účinnosti (způsobené nižší compliance) ritonaviru nebo jiných současně podávaných léčivých přípravků. Těžké přetrvávající zvracení a/nebo průjem při léčbě ritonavirem může též zhoršit renální funkci. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorovat renální funkce.

##### *Hemofilie*

U pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byla podána další dávka faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy,

případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilii si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

#### *Tělesná hmotnost a metabolické parametry*

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedená doporučení pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

#### *Pankreatitida*

O pankreatitidě je nutno uvažovat, pokud klinické symptomy (nauzea, zvracení, bolesti břicha) nebo patologické laboratorní nálezy (jako je zvýšení sérové lipázy nebo amylázy) naznačují možnost vzniku tohoto onemocnění. Pacienti s těmito známkami nebo příznaky musí být vyšetřeni a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy musí být léčba ritonavirem ukončena (viz bod 4.8).

#### *Imunorestituční zánětlivý syndrom*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může vést ke klinicky závažným stavům nebo ke zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli symptomy zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní reaktivací byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

#### *Onemocnění jater*

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně probíhající antivirové léčby hepatitidy B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitidy, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater, a mají být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví průkaz zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

#### *Onemocnění ledvin*

Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance (viz také bod 4.2).

Při užití tenofovir-disoproxil-fumarátu (DF) v klinické praxi byly hlášeny případy selhání ledvin, poruchy funkce ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

#### *Osteonekróza*

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.



### *Prodloužení PR intervalu*

Ukázalo se, že u některých zdravých dospělých subjektů ritonavir způsobuje mírné, asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním postižením srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž se ví, že způsobují prodloužení PR intervalu (jako verapamil nebo atazanavir), byly při užívání ritonaviru hlášeny vzácné případy atrioventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být ritonavir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

#### *Podávání ritonaviru jako antiretrovirového léčiva*

Následující upozornění a opatření pro použití je třeba vzít v úvahu, jestliže je ritonavir užíván jako antiretrovirotikum. Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky v dávkách 100 mg a 200 mg, nelze jednoznačně říci, že následující upozornění a opatření pro použití pro něj rovněž platí. Jestliže je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky, pak je třeba vzít v úvahu úplný výčet upozornění a zvláštních opatření pro použití konkrétního PI, je tedy nutné seznámit se s bodem 4.4 v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) daného PI, aby bylo možné říci, zda níže uvedené informace v tomto případě platí.

#### *Inhibitory PDE5*

Obzvláštní pozornost má být věnována při preskripci sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím ritonavir. Současné podávání ritonaviru a těchto léčivých přípravků může podstatně zvýšit jejich koncentraci a vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako je hypotenze a protrahovaná erekce (viz bod 4.5). Současné užívání avanafilu nebo vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání sildenafilu spolu s ritonavirem je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).

#### *Inhibitory HMG-CoA reduktázy*

Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy simvastatinu a lovastatinu je ve velké míře závislý na metabolismu CYP3A, současné užívání ritonaviru se simvastatinem nebo lovastatinem se tudíž nedoporučuje, vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Pokud se ritonavir užívá současně s atorvastatinem, který je v menším rozsahu metabolizován pomocí CYP3A, je rovněž nutná opatrnost a zvážení snížení dávek. Ačkoliv eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při současném užívání spolu s ritonavirem, podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum, mají být užívány nejnižší možné dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem se nepředpokládají. Pokud je léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy indikována, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

#### *Kolchicin*

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální interakce (viz body 4.3 a 4.5).

#### *Digoxin*

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování ritonaviru u pacientů užívajících digoxin, protože se předpokládá, že společné podávání ritonaviru s digoxinem povede ke zvýšení hladin digoxinu. Zvýšené hladiny digoxinu se mohou časem snižovat (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří při zahájení terapie ritonavirem již digoxin užívají, má být dávka digoxinu snížena na polovinu jejich normální dávky. Tyto pacienty je nutné sledovat pečlivěji než obvykle po dobu několika týdnů po zahájení společného podávání ritonaviru a digoxinu.

U pacientů, kteří při zahájení terapie digoxinem již užívají ritonavir, se léčba digoxinem zahajuje pozvolněji než obvykle. Hladiny digoxinu je v tomto období nutné monitorovat intenzivněji než

obvykle a podle potřeby dávky upravovat, a to na základě klinických a elektrokardiografických nálezů a dle hladin digoxinu.

#### *Ethinylestradiol*

Jestliže je ritonavir, ať už v terapeutických či nízkých dávkách, užíván společně s kontraceptivy, jež obsahují ethinylestradiol, pak pravděpodobně snižuje jejich účinek a mění profil děložního krvácení. Je tedy vhodné zvážit použití bariérové nebo jiné nehormonální formy antikoncepce.

#### *Glukokortikoidy*

Souběžné podávání ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

#### *Trazodon*

Při předepisování ritonaviru u pacientů léčených trazodonem je nutná zvláštní opatrnost. Trazodon je substrátem CYP3A4 a předpokládá se, že jeho podávání spolu s ritonavirem povede ke zvýšení hladin trazodonu. V interakčních studiích s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa (viz bod 4.5).

#### *Rivaroxaban*

Podání ritonaviru se u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšeného krvácení (viz bod 4.5).

#### *Riocigvát*

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 4.5).

#### *Vorapaxar*

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice vorapaxaru (viz bod 4.5).

#### *Bedachilin*

Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteázy, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinaci bedachilinu s ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).

#### *Delamanid*

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).

#### *Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky*

Výčty interakcí inhibitorů proteázy HIV, současně užívaných s ritonavirem v nízkých dávkách, jsou závislé na konkrétním současně užívaném inhibitoru proteázy.

Pro popis mechanismu a možných mechanismů, týkajících se výčtu interakcí jiných PI viz bod 4.5. Seznamte se, prosím, také se souhrnem údajů o přípravku příslušného potencovaného PI.

#### *Sachinavir*

Ritonavir nemá být užíván v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. Ukázalo se, že vyšší dávky ritonaviru jsou spojeny s nárůstem incidence nežádoucích účinků. Společné užívání sachinaviru a

ritonaviru vedlo k závažným nežádoucím účinkům, zejména k diabetické ketoacidóze a poruchám jater, zvláště u pacientů s preexistujícím onemocněním jater.

Kombinace sachinavir/ritonavir nemá být užívána společně s rifampicinem, vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity (projevující se jako zvýšení jaterních aminotrasferáz), jsou-li tyto tři léčivé látky podávány současně (viz bod 4.5).

#### *Tipranavir*

Společné užívání tipranaviru s ritonavirem v dávce 200 mg bylo spojeno s hlášenými klinicky prokázané hepatitidy a dekompenzace jater, včetně fatálních případů. Mimořádné pozornosti je zapotřebí u pacientů se současným chronickým onemocněním hepatitidou B nebo C, neboť u těchto pacientů existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.

Ritonavir nemá být užíván v dávkách nižších než 200 mg dvakrát denně, vzhledem k tomu, že může pozměnit spektrum účinků této kombinace.

#### *Fosamprenavir*

Společné užívání fosamprenaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Užívání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil této kombinace a není tudíž doporučováno.

#### *Atazanavir*

Společné užívání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky hodnoceno. Podávání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinémie) a není tudíž doporučováno. Pouze pokud jsou atazanavir v kombinaci s ritonavirem podávány současně s efavirenzem, lze zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. V tomto případě je nutná pečlivá klinická kontrola. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 87,75 mg sodíku v tabletě, což odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku je ekvivalentní 53 % doporučeného maximálního příjmu sodíku potravou podle WHO.

Ritonavir je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je zvláště důležité zejména u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci s následující posloupností: CYP3A4 > CYP2D6. Současné užívání ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A může vést ke zvýšení plasmatických koncentrací jiných léčivých přípravků, jež mohou zvyšovat nebo prodlužovat jeho terapeutické a nežádoucí účinky. U vybraných léčivých látek (jako např. alprazolam) může inhibiční vliv ritonaviru na CYP3A4 časem klesat. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu a může tento transportér inhibovat. Inhibiční vliv ritonaviru (ať už s či bez jiného inhibitoru proteázy) na aktivitu P-gp může časem klesat (viz digoxin a fexofenadin v tabulce níže „Účinky ritonaviru na neantiretrovirové léčivé přípravky“). Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci, kterou zajišťuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čímž zvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito cestami a může vést ke snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí při podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky, jsou rovněž obsaženy v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného inhibitoru proteázy.

#### Léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny ritonaviru

Sérové koncentrace ritonaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což je dáno indukcí enzymů lékového metabolismu třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované proto nesmějí být užívány v kombinaci s ritonavirem. Pokud již pacient užívá třezalku tečkovanou, její užívání má být ukončeno a pokud je to možné, mají se zkontrolovat hladiny viru. Při ukončení léčby třezalkou tečkovanou může dojít k vzestupu hladin ritonaviru. Dávku ritonaviru je pak nutné upravit. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru mohou být ovlivněny vybraným současně užívaným léčivým přípravkem (např. delavirdinem, efavirenzem, fenytoinem a rifampicinem). Tyto interakce jsou uvedeny v lékových interakcích v níže uvedené tabulce.

#### Léčivé přípravky, které jsou ovlivňovány použitím ritonaviru

Interakce mezi ritonavirem a inhibitory proteázy, antiretrovirovými léčivy jinými, než jsou inhibitory proteázy a jinými neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vyjmenovány v tabulkách níže. Tento seznam není úplný ani konečný. Je třeba si prostudovat jednotlivá SmPC.

**Tabulka 3. Lékové interakce– ritonavir s inhibitory proteázy**

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost amprenaviru v dávce 600 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Ritonavir ve formě perorálního roztoku nemá být podáván dětem současně s amprenavirem ve formě perorálního roztoku pro riziko toxicity pomocných látek obsažených ve dvou formulacích. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro amprenavir.					
Atazanavir	300 à 24 hod.	100 à 24 hod.	Atazanavir Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 86 % ↑ 2krát	↑ 11krát ↑ 3-7krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně v léčbě již dříve léčených pacientů. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir.					
Darunavir	600 mg, jednorázově	100 à 12 hod.	Darunavir	↑ 14krát	
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny darunaviru v důsledku inhibice CYP3A. Darunavir musí být užíván spolu s ritonavirem k zajištění jeho terapeutického účinku. Užívání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně spolu s darunavirem nebylo studováno. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir	↑ 2,4krát	↑ 11krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru (pocházejícího z fosamprenaviru) v důsledku inhibice CYP3A4. Fosamprenavir musí být podáván s ritonavirem, aby byl zajištěn jeho léčebný účinek. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost fosamprenaviru v dávce 700 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Podávání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně společně s fosamprenavirem nebylo zkoumáno. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro fosamprenavir.					

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C <sub>min</sub>
Indinavir	800 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4krát
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny indinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. V případě současného podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) a indinaviru (800 mg dvakrát denně) dbejte opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku nefrolitiázy.					
Nelfinavir	1250 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Nelfinavir	↑20-39 %	ND
	750, jednorázově	500 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny nelfinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně.					
Sachinavir	1000 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Sachinavir <sup>4</sup>	↑ 15krát	↑ 5krát
			Ritonavir	↔	↔
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Sachinavir <sup>4</sup>	↑ 17krát	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny sachinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Sachinavir má být podáván pouze v kombinaci s ritonavirem. Ritonavir v dávce 100 mg dvakrát denně současně se sachinavirem v dávce 1000 mg dvakrát denně zajišťuje systémovou expozici sachinaviru v průběhu 24 hodin, jež je stejná nebo větší než ta, dosažená sachinavirem v dávce 1200 mg třikrát denně bez užití ritonaviru.					
V klinické studii zkoumající vzájemné působení rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně a sachinaviru v dávce 1000 mg spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně byl u zdravých dobrovolníků po 1 až 5 dnech souběžného podávání těchto přípravků zaznamenán výskyt těžké hepatocelulární toxicity se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz, které dosáhly až více než 20násobku horní hranice normy. Vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity nemá být tedy kombinace sachinavir/ritonavir podávána společně s rifampicinem.					
Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro sachinavir.					
Tipranavir	500 à 12 hod.	200 à 12 hod.	Tipranavir	↑ 11krát	↑ 29krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny tipranaviru v důsledku inhibice CYP3A. Tipranavir musí být podáván s malou dávkou ritonaviru, aby byl zajištěn léčebný účinek. Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně nemají být podávány současně s tipranavirem, neboť mohou pozměňovat účinnost této kombinace. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro tipranavir.					
ND: nestanoveno.					
1. Na základě zkřížené studie srovnání se 400 mg atazanaviru jednou denně samostatně.					
2. Na základě zkřížené studie srovnání s 1200 mg amprenaviru dvakrát denně samostatně.					
3. Na základě zkřížené studie srovnání s 800 mg indinaviru třikrát denně samostatně.					
4. Na základě zkřížené studie srovnání s 600 mg sachinaviru třikrát denně samostatně.					

**Tabulka 4. Lékové interakce – ritonavir a antiretrovirotika jiná než inhibitory proteázy**

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod. o 2 hod. později	Didanosin	↓ 13 %	↔
Vzhledem k tomu, že ritonavir nemá být podáván s jídlem a didanosin má být užíván nalačno, má být mezi užitím těchto dvou látek zachován odstup 2,5 hod. Úprava dávky by neměla být nutná.					
Delavirdin	400 à 8 hod.	600 à 12 hod.	Delavirdin <sup>1</sup> Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Farmakokinetika delavirdinu se na základě srovnání dřívějších údajů nezdála být ovlivněna ritonavirem. Při současném užívání s delavirdinem lze zvážit snížení dávky ritonaviru.					
Efavirenz	600 à 24 hod.	500 à 12 hod.	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Vyšší četnost nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestezie) a laboratorní změny (zvýšené jaterní enzymy) byly zaznamenány při současném podávání efavirenz a ritonaviru podávaném jako antiretrovirotikum.					
Maravirok	100 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být užíván spolu s ritonavirem ke zvýšení expozice maraviroku. Bližší informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.					
Nevirapin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod.	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Současné podávání ritonaviru a nevirapinu nevede ke klinicky relevantním změnám ve farmakokinetice, jak nevirapinu, tak ritonaviru.					
Raltegravir	400, v jedné dávce	100 à 12 hod.	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 11 %
Současné podávání ritonaviru a raltegraviru vede k nevelkému snížení hladin raltegraviru.					
Zidovudin	200 à 8 hod.	300 à 6 hod.	Zidovudin	↓ 25 %	ND
Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, jež vede k mírnému snížení hladin zidovudinu. Úprava dávky není nutná.					

ND: nestanoveno.

1. Na základě srovnání paralelních skupin.

**Tabulka 5. Účinky ritonaviru na současně podávané neantiretrovirové léčivé přípravky**

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
<b>Antagonisté α<sub>1</sub>-adrenoreceptorů</b>				
Alfuzosin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
<b>Deriváty amfetaminu</b>				
Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrace amfetaminu a jeho derivátů. Při současném podávání těchto léčivých přípravků a ritonaviru v antiretrovirotických dávkách se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).			

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
<b>Analgetika</b>				
Buprenorfin, norbuprenorfin, glukuronidované metabolity	16 à 24 hod	100 à 12 hod	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
	Zvýšení plasmatických hladin buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamiky u populace opioidy tolerujících pacientů. Z tohoto důvodu není nutná úprava dávkování buprenorfinu nebo ritonaviru, jsou-li tyto dva podávány společně. Pokud je ritonavir užíván v kombinaci s dalším inhibitorem proteázy a buprenorfinem, pak je třeba se s údaji o dávkování seznámit v SmPC daného souběžně užívaného inhibitoru proteázy.			
Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plasmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plasmatických koncentrací fentanylu. Proto se při současném podávání fentanylu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (včetně respirační deprese).			
Methadon <sup>1</sup>	5, jednorázově	500 à 12 hod.	↓ 36 %	↓ 38 %
	Zvýšení dávek methadonu může být nutné při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky v důsledku indukce glukuronidace. Na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem má být zvážena úprava dávky.			
Morfin	Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně užívaným ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky.			
<b>Antianginóza</b>				
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
<b>Antiarytmika</b>				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plasmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Digoxin	0,5; v jedné i.v. dávce	300 à 12 hod., 3 dny	↑ 86 %	ND
	0,4; v jedné perorální dávce	200 à 12 hod., 13 dní	↑ 22 %	↔
	Tato interakce může být způsobena efluxem digoxinu, jež je zprostředkován modifikací P-glykoproteinu ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky. Zvýšená hladina digoxinu pozorovaná u pacientů užívajících ritonavir se může časem s rozvojem indukce snížit (viz bod 4.4).			
<b>Antiastmatika</b>				
Theofylin <sup>1</sup>	3 mg/kg à 8 hod.	500 à 12 hod.	↓ 43 %	↓ 32 %
	Zvýšené dávkování theofylinu může být nutné při současném podávání ritonaviru v důsledku indukce CYP1A2.			

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
<b>Cytostatika a inhibitory kinázy</b>				
Afatinib	20 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod/1 hod před	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod společně podání	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod/6 hod poté	↑ 11 %	↑ 5 %
	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a akutní inhibici P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C <sub>max</sub> závisí na načasování podávání ritonaviru. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s ritonavirem (viz SmPC pro afatinib). Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.			
Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem.			
	Je třeba se vyhnout současnému podávání abemaciklibu a ritonaviru. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, doporučení pro úpravu dávky naleznete v SmPC pro abemaciklib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k abemaciklibu.			
Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést k snížené expozici ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím účinkům včetně záchvatu.			
	Současné užívání ritonaviru s apalutamidem se nedoporučuje.			
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s ritonavirem. Doporučení pro úpravu dávky naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny, pokud užívány spolu s ritonavirem, což vede k možnému zvýšení incidence nežádoucích účinků.			
Enkorafenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může zvýšit riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu. Je třeba se vyhnout současnému podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli bezpečnosti.			
Fostamatinitib	Současné podávání fostamatinitibu a ritonaviru může zvýšit expozici metabolitu fostamatinitibu R406, což může vést k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou, jako jsou hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, vyhledejte doporučení o snížení dávky v SmPC pro fostamatinitib.			
Ibrutinib	Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšení rizika toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je třeba se vyhnout současnému podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, je třeba snížit dávku ibrutinibu na 140 mg a pečlivě pacienta sledovat kvůli toxicitě.			



Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Neratinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem.			
	Současné užívání neratinibu a ritonaviru je kontraindikováno z důvodu možných závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).			
Venetoklax	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšenému riziku syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky (viz bod 4.3 a SmPC pro venetoklax).			
	U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a jsou na stále denní dávce venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu nejméně o 75 %, pokud je použit se silnými inhibitory CYP3A (informace o dávkování viz SmPC pro venetoklax).			
<b>Antikoagulancia</b>				
Rivaroxaban	10, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 153 %	↑ 55 %
	Inhibice CYP3A a P-gp vede k zvýšení plasmatických hladin a farmakodynamického účinku rivaroxabanu, což může vést k zvýšenému riziku krvácení. Z tohoto důvodu se podání ritonaviru nedoporučuje u pacientů užívajících rivaroxaban.			
Vorapaxar	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem. Je třeba se vyhnout společnému podávání vorapaxaru a ritonaviru (viz bod 4.4 a SmPC pro vorapaxar).			
Warfarin S-warfarin R-warfarin	5, v jedné dávce	400 à 12 hod.	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
	Indukce CYP1A2 a CYP2C9 způsobuje snížení hladin R-warfarinu, zatímco u S-warfarinu podávaného současně s ritonavirem byl zaznamenán malý farmakokinetický účinek. Snížení hladin R-warfarinu může způsobovat pokles antikoagulační účinnosti, a proto se při současném podávání warfarinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky doporučuje sledovat antikoagulační parametry.			
<b>Antikonvulziva</b>				
Karbamazepin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plasmatických koncentrací karbamazepinu. Při současném podávání karbamazepinu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Valproát, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum indukuje oxidaci pomocí CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plasmatické koncentrace antikonvulziv. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léčivých látek s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků. Fenytoin může snižovat sérové hladiny ritonaviru.			
<b>Antidepresiva</b>				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralín	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum velmi pravděpodobně inhibuje CYP2D6, jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu či sertralínu. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léčivých látek s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).			

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Desipramin	100, v jedné perorální dávce AUC byla snížena o 15 % a C <sub>max</sub> 2-hydroxy metabolitu byla snížena o 67 %. Snížená dávka desipraminu se doporučuje při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum.	500 à 12 hod.	↑ 145 %	↑ 22 %
Trazodon	50, v jedné dávce Zvýšení incidence s trazodonem spojených nežádoucích účinků bylo zaznamenáno při současném podávání ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky. Jestliže je trazodon podáván současně s ritonavirem, pak je třeba užívat tuto kombinaci s opatrností a trazodon zpočátku podávat v nejnižších dávkách a sledovat klinickou odpověď a toleranci.	200 à 12 hod.	↑ 2,4krát	↑ 34 %
<b>Antiuratika</b>				
Kolchicin	Při současném užívání kolchicinu a ritonaviru se očekává vzestup koncentrací kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4). Další informace naleznete v informaci o přípravku pro kolchicin.			
<b>Antihistaminika</b>				
Astemizol, terfenadin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, je-li ritonavir podáván jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky, což následně vede ke zvýšení koncentrací fexofenadinu. Zvýšené hladiny fexofenadinu se mohou s rozvojem indukce časem snižovat.			
Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Proto se při současném podávání loratadinu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
<b>Antiinfektiva</b>				
Kyselina fusidová	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak ritonaviru a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 denně	500 à 12 hod.	↑ 4krát	↑ 2,5krát
Metabolit 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin			↑ 38krát	↑ 16krát
	Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu je současné užití rifabutinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3). Snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně lze indikovat u vybraných PI při současném podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. Specifické doporučení o současném podávání inhibitoru proteázy můžete nalézt v souhrnu údajů o přípravku. Je potřeba zvážit použití oficiálních postupů vhodných pro léčbu tuberkulózy u HIV infikovaných pacientů.			

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Rifampicin	Ačkoli rifampicin může indukovat metabolismus ritonaviru, omezené údaje naznačují, že při užívání vysokých dávek ritonaviru (600 mg dvakrát denně) spolu s rifampicinem, je dodatečný indukční efekt rifampicinu (vedle vlastního efektu ritonaviru) malý a při vysokodávkové léčbě ritonavirem nemusí mít na hladiny ritonaviru klinicky významný vliv. Vliv ritonaviru na rifampicin není znám.			
Vorikonazol	200 à 12 hod. 200 à 12 hod.	400 à 12 hod. 100 à 12 hod.	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Současné užití ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum a vorikonazolu je <b>kontraindikováno</b> z důvodu snížení koncentrací vorikonazolu (viz bod 4.3). Vorikonazol se nemá užívat současně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky, pokud zhodnocení poměru přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu neodůvodní.			
Atovachon	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci a jako důsledek lze očekávat snížení plazmatické koncentrace atovachonu. Proto se při současném podávání atovachonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků.			
Bedachilin	Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. Ve studii zaměřené na lékové interakce při jednorázové dávce bedachilinu a opakované dávce lopinaviru/ritonaviru byla hodnota AUC bedachilinu zvýšena o 22 %. Tento nárůst je pravděpodobně způsoben ritonavirem a výraznější účinek může být pozorován při dlouhodobém společném podávání. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci s ritonavirem. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).			
Klarithromycin	500 à 12 hod.	200 à 8 hod.	↑ 77 %	↑ 31 %
metabolit 14-OH klarithromycin			↓ 100 %	↓ 99 %
	V důsledku širokého terapeutického okna klarithromycinu by nemuselo být nutné snižovat dávkování u pacientů s normální renální funkcí. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 g denně nemá být podáván současně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearancí kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka snížena o 50 %, u pacientů s clearancí kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka snížena o 75 %.			
Delamanid	Není k dispozici žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. V klinické studii u zdravých dobrovolníků zkoumající vzájemné působení delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společně podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).			

Současné podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Erythromycin, itrakonazol	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu a itrakonazolu. Proto se při současném podávání erythromycinu či itrakonazolu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Ketokonazol	200 denně	500 à 12 hod.	↑ 3,4krát	↑ 55 %
Ritonavir inhibuje CYP3A zprostředkovaný metabolismus ketokonazolu. Vzhledem ke zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků má být zváženo snížení dávky ketokonazolu při jeho současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky.				
Sulfamethoxazol/ trimethoprim <sup>2</sup>	800/160, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
Úprava dávkování sulfamethoxazolu/trimethoprimu v průběhu současné léčby ritonavirem by neměla být nutná.				
<b>Antipsychotika/neuroleptika</b>				
Klozapin, pimozid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu či pimozidu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Proto se při současném podávání těchto léčivých látek a antiretrovirových dávek ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Lurasidon	Předpokládá se nárůst koncentrací lurasidonu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s lurasonidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu. Současné podávání ritonaviru a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem (viz bod 4.3).			
<b>β<sub>2</sub>-antagonisté (dlouhodobě působící)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a následkem toho lze očekávat významný vzestup plazmatických koncentrací salmeterolu. Z tohoto důvodu se současné podávání nedoporučuje.			
<b>Antagonisté kalciových kanálů</b>				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Při současném podávání těchto léčivých látek a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
<b>Antagonisté endotelinových receptorů</b>				
Bosentan	Při současném užívání bosentanu a ritonaviru může u bosentanu dojít ke zvýšení jeho maximální koncentrace v ustáleném stavu (C <sub>max</sub> ) a plochy pod křivkou (AUC).			

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Společné podávání riocigvátu s ritonavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).			
<b>Námelové alkaloidy</b>				
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
<b>Gastrointestinální prokinetika</b>				
Cisaprid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
<b>Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C</b>				
Glekaprevir/ pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici P-glykoproteinu, BCRP a OATP1B ritonavirem.  Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru a ritonaviru se nedoporučuje z důvodu rizika zvýšení hladiny ALT, které souvisí se zvýšením expozice glekapreviru.			
<b>Inhibitory HCV proteázy</b>				
Simeprevir	200 à den	100 à 12 hod.	↑ 7,2krát	↑ 4,7krát
	Ritonavir zvyšuje plazmatickou koncentraci simepreviru jako důsledek inhibice CYP3A4. Současné podání ritonaviru a simepreviru se nedoporučuje.			
<b>Inhibitory HMG Co-A reduktázy</b>				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Plazmatické koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jež jsou významně závislé na metabolismu pomocí CYP3A, jako je lovastatin a simvastatin, budou výrazně zvýšeny při současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou predisponovat ke vzniku myopatie včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých látek s ritonavirem <b>kontraindikována</b> (viz bod 4.3). Atorvastatin je méně závislý na metabolismu CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení hladin rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při použití v kombinaci s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirového léčiva má být užívána nejnížší možná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem nejsou očekávány. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.			
<b>Hormonální kontraceptiva</b>				
Ethinylestradiol	50 mikrogramů, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 40 %	↓ 32 %
	V důsledku snížení koncentrací ethinylestradiolu při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky má být používána bariérová nebo nehormonální forma antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost kontraceptiv obsahujících estradiol (viz bod 4.4).			

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
<b>Imunosupresiva</b>				
Cyklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Proto je při současném podávání těchto léčivých látek a ritonaviru doporučováno pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
<b>Léčiva ovlivňující hladinu lipidů</b>				
Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, se silnými inhibitory se jeho expozice zvyšuje přibližně 27krát. Předpokládá se nárůst koncentrací lomitapidu v důsledku inhibice CYP3A4 ritonavirem. Současné podávání ritonaviru s lomitapidem je kontraindikováno (viz SmPC pro lomitapid) (viz bod 4.3).			
<b>Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)</b>				
Avanafil	50, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 13krát	↑ 2,4krát
Současné užití avanafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).				
Sildenafil	100, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↑ 11krát	↑ 4krát
Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin (viz také bod 4.4). Současné podávání sildenafilu a ritonaviru je <b>kontraindikováno</b> u pacientů s plicní hypertenzí (viz bod 4.3).				
Tadalafil	20, v jedné dávce	200 à 12 hod.	↑ 124 %	↔
Je třeba věnovat pozornost současnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky při současném snížení dávek na ne více než 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků (viz bod 4.4).				
Pokud je tadalafil v kombinaci s ritonavirem užíván u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, je nutné seznámit se se souhrnem údajů o přípravku pro tadalafil.				
Vardenafil	5, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 49krát	↑ 13krát
Současné užití vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).				
<b>Sedativa/hypnotika</b>				
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně a parenterálně podaný midazolam	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3). Midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s ritonavirem může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání ritonaviru s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, jeli midazolam podáván perorálně. Proto nemá být ritonavir podáván spolu s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání ritonaviru s parenterálně podávaným midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném parenterálním podávání midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 až 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání ritonaviru s parenterálně podávaným midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podávali se více než jedna dávka.			

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
Triazolam	0,125, v jedné dávce	200; 4 dávky	↑ >20krát	↑ 87 %
	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu a je proto <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).			
Pethidin	50, v jedné perorální dávce	500 à 12 hod.	↓ 62%	↓ 59 %
Metabolit norpethidin			↑ 47%	↑ 87 %
	Užívání pethidinu s ritonavirem je <b>kontraindikováno</b> v důsledku zvýšených koncentrací metabolitu pethidinu, čili norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty), viz bod 4.3.			
Alprazolam	1, v jedné dávce	200 à 12 hod.; 2 dny 500 à 12 hod., 10 dní	↑ 2,5krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
	Metabolismus alprazolamu byl po zahájení terapie ritonavirem inhibován. Po 10 dnech užívání ritonaviru u něj již nebyly žádné inhibiční účinky pozorovány. Dbejte zvýšené pozornosti v průběhu prvních několika dní současného podávání alprazolamu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky, než dojde k rozvoji indukce metabolismu alprazolamu.			
Buspiron	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Proto se při současném podávání buspironu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
<b>Hypnotika</b>				
Zolpidem	5	200; 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
	Zolpidem a ritonavir mohou být podávány současně při pečlivém sledování případných nadměrných sedativních účinků.			
<b>Přípravky k odvykání kouření</b>				
Bupropion	150	100 à 12 hod.	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 hod.	↓ 66 %	↓ 62 %
	Bupropion je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2B6. Při současném užívání bupropionu spolu s opakovaným podáváním ritonaviru lze očekávat snížení hladin bupropionu. Tyto účinky pravděpodobně způsobuje indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože u ritonaviru byla pozorována inhibice CYP2B6 <i>in vitro</i> , doporučené dávky bupropionu nemají být překročeny. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru, nebyla při krátkodobém užívání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) pozorována žádná významná interakce s bupropionem, předpokládané snížení koncentrací bupropionu může mít nástup několik dní po zahájení současného užívání ritonaviru.			

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C <sub>max</sub> současně podávaného léčivého přípravku
<b>Steroidy</b>				
Inhalační, injekční nebo intranazální flutikason-propionát, budesonid, triamcinolon	Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (ve výše uvedené studii bylo zjištěno, že plazmatické hladiny hydrokortisonu byly sníženy o 86 %) byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranazálně podaným flutikason-propionátem. Podobné účinky se mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou CYP3A, např. budesonidem a triamcinolonom. Následkem toho se souběžné užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirotikum či k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu) než obvykle.			
Dexamethason	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirotikum inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Proto se při současném podávání dexamethasonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			
Prednisolon	20	200 à 12 hod.	↑ 28 %	↑ 9 %
Při současném podávání prednisolonu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech podávání spolu s ritonavirem, resp. o 28 % po 14 dnech podávání.				
<b>Substituční léčba hormonů štítné žlázy</b>				
Levothyroxin	Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující možnou interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. U pacientů léčených levothyroxinem mají být monitorovány hladiny TSH minimálně první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem			
ND: nestanoveno				
1. Na základě srovnání paralelních skupin				
2. Při současném podávání sulfamethoxazolu a trimethoprimu.				

Kardiologické a neurologické příhody byly popsány při současném podávání ritonaviru s disopyramidem, mexiletinem nebo nefezadonem. Nelze proto vyloučit možné lékové interakce.

Vzhledem k tomu, že mimo výše jmenované interakce je ritonavir navíc silně vázán na bílkoviny, je třeba zvážit možnost zvýšení jeho terapeutických nebo toxických účinků při jeho vytěsnění z vazby na bílkoviny jiným současně podaným léčivým přípravkem.

#### Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Důležité informace, týkající se lékových interakcí v situaci, kdy je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jsou také obsaženy v souhrnu údajů o přípravku současně užívaného inhibitoru proteázy.

#### *Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H<sub>2</sub>- receptorů*

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H<sub>2</sub>- receptorů (např. omeprazol nebo ranitidin) mohou snižovat koncentrace současně užívaných inhibitorů proteázy. Specifické informace, týkající se vlivu současného užívání anacid naleznete v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného inhibitoru proteázy. Na základě interakčních studií s inhibitory proteázy a přidaným ritonavirem (lopinavir/ritonavir, atazanavir) lze říci, že i přes mírné změny expozice (přibližně 6–18 %), současně



užívání omeprazolu nebo ranitidinu účinnost ritonaviru užívaného k optimalizaci farmakokinetiky, významně neovlivňuje.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

V těhotenství bylo působení ritonaviru vystaveno velké množství těhotných žen (6 100 živě narozených dětí). Z nich bylo 2 800 živě narozených dětí vystaveno jeho působení v prvním trimestru. Tyto údaje se z velké většiny vztahují k expozici ritonaviru, kdy byl užíván v kombinované terapii a nikoli v jeho terapeutických dávkách, ale v nižších dávkách jakožto prostředek k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI. Tyto údaje nenaznačují vzestup v počtu defektů u narozených dětí ve srovnání s počty defektů u dětí v běžné populaci, které eviduje registr vrozených vad. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ritonavir může být používán v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

Ritonavir negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby je proto třeba používat jinou, účinnou a bezpečnou antikoncepci.

##### Kojení

Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v mateřském mléce.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu ritonaviru na kojené dítě nebo o vlivu léčiva na tvorbu mléka. Z důvodu možnosti (1) přenosu HIV (u HIV negativních dětí), (2) rozvoje virové rezistence (u HIV pozitivních dětí) a (3) závažných nežádoucích účinků u kojených dětí nemají ženy infikované HIV kojit děti za žádných okolností, pokud užívají ritonavir.

##### Fertilita

Nebyl zjištěn žádný účinek ritonaviru na fertilitu. Studie provedené na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě jsou známým nežádoucím účinkem, který je třeba vzít v úvahu při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrnný bezpečnostní profil

###### *Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky*

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky závisí na konkrétním současně užívaném PI. S informacemi o nežádoucích účincích se seznamte v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného PI.

###### *Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum*

##### Nežádoucí účinky u dospělých pacientů, hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku obsahujícího ritonavir na trh

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, užívajících ritonavir samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirotiky, byly gastrointestinální nežádoucí účinky (včetně průjmů, nauzey, zvracení, bolestí břicha (epi- a hypogastria), neurologické poruchy (včetně parestezie a orální parestezie) a únava/astenie.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky střední až silné/výrazné intenzity s možným nebo pravděpodobným vztahem k ritonaviru. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti na: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je uvedena neznámá frekvence výskytu, byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh.

**Tabulka 6. Nežádoucí účinky u dospělých pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů, zvýšení počtu eosinofilů, trombocytopenie
	Méně časté	Vzestup počtu neutrofilů
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita včetně kopřivky a otoku obličeje
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, dna, edém a periferní edém, dehydratace (obvykle spojená s gastrointestinálními symptomy)
	Méně časté	Diabetes mellitus
	Vzácné	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie, orální a periferní parestézie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie
	Časté	Insomnie, úzkost, zmatenost, poruchy pozornosti, synkopa, záchvaty křečí
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze včetně ortostatické hypotenze, chladná akra končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Faryngitida, orofaryngeální bolest, kašel

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté  Časté	Bolest břicha (epi- a hypogastria), nauzea, průjem (včetně závažného, s elektrolytovou dysbalancí), zvracení, dyspepsie  Anorexie, flatulence, ulcerace v ústní dutině, gastrointestinální krvácení, gastroezofageální refluxní choroba, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitida (včetně zvýšení AST, ALT, GGT), zvýšení bilirubinu v krvi (včetně žloutenky)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté  Časté  Vzácné	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulopapulární)  Akné  Stevens-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté  Časté	Artralgie a bolest zad  Myozitida, rhabdomyolýza, myalgie, myopatie/zvýšení CPK
Poruchy ledvin a močových cest	Časté  Méně časté  Není známo	Zvýšené močení, porucha ledvin (např. oligurie, zvýšení kreatininu)  Akutní renální selhání  Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté  Časté	Únava včetně astenie, zrudnutí, návaly horka  Horečka, úbytek tělesné hmotnosti
Vyšetření	Časté  Méně časté	Zvýšení amylázy, pokles koncentrace volného a celkového thyroxinu  Zvýšení glykemie, zvýšení koncentrace magnesia, zvýšení alkalické fosfatázy

### Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky se vyskytlo zvýšení jaterních aminotransferáz na hodnoty vyšší, než je pětinašobek horní hranice normálních hodnot, klinická hepatitida a žloutenka.

### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak doba do jejich nástupu je více variabilní, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených ritonavirem byla pozorována pankreatitida, a to i u těch, u nichž došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. V některých případech mělo toto onemocnění až fatální průběh. Pacienti s pokročilou formou HIV mohou mít riziko zvýšení hladiny triacylglycerolů a pankreatitidy.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnostní profil ritonaviru u dětí ve věku 2 let a starších je podobný jako u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Zkušeností s předávkováním člověka ritonavirem je málo. Jeden pacient během klinických studií užíval 1500 mg/den ritonaviru po dva dny. Pociťoval parestezie, které zmizely po snížení dávek. Byl hlášen případ renálního selhání s eosinofilii.

Známky toxicity pozorované u zvířat (myši a potkanů) zahrnovaly sníženou aktivitu, ataxii, dyspnoe a třes.

### Léčba

Při předávkování ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má spočívat v základních podpurných opatřeních, jako je monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k charakteru rozpustnosti a možnosti vylučování střevem je doporučováno provést gastrointestinální laváž a podat živočišné uhlí. Protože ritonavir je metabolizován hlavně játry a je značně vázán na bílkoviny, je málo pravděpodobné, že by dialýzou bylo odstraněno významné množství léčivého přípravku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE03

#### Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Ritonavirem indukovaná potenciace farmakokinetiky vychází z působení ritonaviru jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň potenciace závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný inhibitor proteázy metabolizován a na zásahu současně užívaného inhibitoru proteázy do metabolismu ritonaviru. Maximální inhibice metabolismu současně užívaného inhibitoru proteázy je obecně dosaženo při užití ritonaviru v dávkách od 100 mg denně do 200 mg dvakrát denně a závisí na současně užívaném inhibitoru proteázy. Další informace o účincích ritonaviru na metabolismus současně užívaného inhibitoru proteázy viz bod 4.5 a také se s nimi seznamte v souhrnu údajů o přípravku příslušného současně užívaného PI.

#### Ritonavir podávaný jako antiretrovirotikum

Ritonavir je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. Ritonavir působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy.

Ritonavir byl prvním inhibitorem proteázy (schválen v roce 1996), jehož účinnost byla prokázána ve studii s klinickými výstupy. Nicméně z důvodu schopnosti ritonaviru působit inhibičně na metabolismus, je v klinické praxi užíván převážně k optimalizaci farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (viz bod 4.2).

#### Projevy na elektrokardiogramu

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 45 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo ve dni 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrná odchylka QTcF intervalu (při 95% horní hranici spolehlivosti) byla u pacientů užívajících placebo 5,5 v porovnání se 7,6 u pacientů, jež užívali ritonavir v dávce 400 mg dvakrát denně. Expozice ritonaviru ve dni 3 byla přibližně 1,5krát vyšší než ta, která byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování 600 mg dvakrát denně. U žádného ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o  $\geq 60$  ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu přes potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících ritonavir ve stejné studii ve dni 3. Průměrné odchylky PR intervalu od výchozí hodnoty se ve 12hodinovém intervalu po podání pohybovaly v rozmezí 11,0 až 24,0 ms. Maximální PR interval dosahoval 252 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

#### Rezistence

*In vitro* byly od pacientů léčených terapeutickými dávkami ritonaviru vyselektovány a izolovány ritonavir-rezistentní klony HIV-1.

Redukce antiretrovirální aktivity ritonaviru je primárně spojena s mutací proteázy V82 A/F/T/S a I84V. Nahromadění jiných mutací genu proteázy (včetně těch na pozicích 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) může také přispět k rezistenci na ritonavir. Obecně lze říci, že pokud dojde k nahromadění mutací, jež jsou spojeny s rezistencí na ritonavir, může citlivost k jiným vybraným PI v důsledku zkřížené rezistence klesat. Seznamte se se specifickými údaji týkajícími se mutací proteázy, jež jsou spojeny se

sníženou odpovědí na tyto léčivé látky v souhrnu údajů o přípravku či v oficiálních kontinuálně aktualizovaných zprávách, týkajících se ostatních inhibitorů proteázy.

### Klinické farmakodynamické údaje

V několika studiích s pacienty infikovanými HIV-1 byly posuzovány účinky ritonaviru (samotného nebo v kombinaci s jiným antiretrovirotikem) na některé biologické ukazatele aktivity onemocnění, jako jsou počet CD4 lymfocytů a množství virové RNA. Nejvýznamnější z nich jsou uvedeny dále.

#### *Užití u dospělých*

Během kontrolované studie, dokončené v roce 1996, s ritonavirem jakožto aditivní terapií HIV-1 infikovaných pacientů intenzivně léčených nukleosidovými analogy s počtem CD4 lymfocytů  $\leq 100$  buněk/ $\mu$ l došlo ke snížení mortality a příznaků onemocnění AIDS. Výchozí hladina HIV RNA se v průběhu 16 týdnů změnila v průměru o  $-0,79 \log_{10}$  (maximální průměrný pokles:  $1,29 \log_{10}$ ) ve skupině užívající ritonavir. V kontrolní skupině to bylo  $-0,01 \log_{10}$ . Nejčastěji užívanými nukleosidy byly v této studii zidovudin, stavudin, didanosin a zalcitabin.

Ritonavir sám nebo v kombinaci se zidovudinem snížil virovou nálož v plazmě a zvýšil počet CD4 lymfocytů ve studii, dokončené v roce 1996, u pacientů s méně pokročilou HIV-1 infekcí (200-500 CD4 buněk/ $\mu$ l), kteří předtím nedostávali antiretrovirovou léčbu. Průměrná změna výchozí hladiny HIV RNA za 48 týdnů byla ve skupině léčené jen ritonavirem  $-0,88 \log_{10}$  oproti  $-0,66 \log_{10}$  ve skupině léčené kombinací ritonaviru se zidovudinem a oproti  $-0,42 \log_{10}$  při podávání samotného zidovudinu.

Pokračování v léčbě ritonavirem je však nutno vyhodnotit podle virové nálože, vzhledem k možnosti vzniku náhlé rezistence, jak je popsáno v bodě 4.1 Terapeutické indikace.

#### *Užití v pediatrii*

V otevřené studii, dokončené v roce 1998, u klinicky stabilizovaných dětí infikovaných virem HIV byl zjištěn po 48týdenní léčbě signifikantní rozdíl ( $p = 0,03$ ) v detekovatelných hladinách RNA při užití léčebného režimu se třemi léčivými látkami (ritonavir, zidovudin a lamivudin).

Ve studii, dokončené v roce 2003, byl u 50 dětí ve věku od 4 týdnů do 2 let, infikovaných HIV1, dosud neléčených inhibitory proteázy a lamivudinem, ritonavir užíván v dávkách 350 nebo 450 mg/ $m^2$  každých 12 hodin společně se zidovudinem v dávce 160 mg/ $m^2$  každých 8 hodin a lamivudinem v dávce 4 mg/kg každých 12 hodin. V intent-to-treat analýzách dosáhlo 72 % pacientů snížení HIV-1 RNA v plazmě na  $\leq 400$  kopií/ml v 16. týdnu a 36 % pacientů tohoto výsledku ve 104. týdnu. Odpověď byla podobná u obou dávkovacích režimů a napříč celým věkovým spektrem pacientů.

Ve studii dokončené v roce 2000 byl 76 HIV-1 pozitivním dětem ve věku 6 měsíců až 12 let, které nebyly předtím inhibitory proteázy či lamivudinem a/nebo stavudinem léčeny, podáván ritonavir v dávce 350 nebo 450 mg/ $m^2$  každých 12 hodin současně s lamivudinem a stavudinem. Dle analýz „Intent to treat“ (analýza podle původního léčebného záměru) došlo v týdnu 48 u 50 % dětí ve skupině užívající dávku 350 mg/ $m^2$  a u 57 % dětí ve skupině užívající dávku 450 mg/ $m^2$  ke snížení počtu kopií HIV-1 RNA v plazmě na  $\leq 400$  kopií/ml.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Dosud nebylo možné stanovit rozsah absorpce a absolutní biologickou dostupnost, neboť neexistuje parenterální forma ritonaviru. Farmakokinetika opakovaných dávek ritonaviru byla sledována u HIV pozitivních nehladovějících dospělých dobrovolníků. Akumulace ritonaviru je po opakovaných dávkách o něco nižší, než by se očekávalo podle parametrů jedné dávky. Je to způsobeno nárůstem zdánlivé clearance (Cl/F) v závislosti na dávce a na čase. Hladina ritonaviru po čase klesla nejspíše indukci enzymů, ale do konce 2. týdne se stabilizovala.

Čas, potřebný k dosažení maximální koncentrace ( $T_{max}$ ), zůstával konstantní i se stoupající dávkou přibližně na 4 hodinách. Renální clearance byla v průměru nižší než 0,1 l/hod a byla poměrně stabilní v celém dávkovém rozmezí.

Farmakokinetické parametry, které byly pozorovány v různých dávkovacích režimech samostatně podaného ritonaviru, jsou uvedeny v tabulce níže. Plazmatické koncentrace ritonaviru jsou po podání jednorázové dávky 100 mg po jídle stejné, jako koncentrace po podání měkkých tobolek v dávce 100 mg po jídle.

**Tabulka 7. Rozpis dávkovacích režimů ritonaviru**

	100 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně <sup>1</sup>	200 mg jednou denně	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
$C_{max}$ (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{min}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 nebo 24 hod</sub> (µg.hod/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (hod)	~5	~5	~4	~8	~3 až 5
Cl/F (l/hod)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup>Hodnoty jsou uvedeny ve formě geometrických průměrů. Poznámka: ritonavir byl ve všech uvedených dávkovacích režimech podáván po jídle.

#### *Vliv potravy na perorální absorpci*

Jídlo lehce snižuje biologickou dostupnost tabletové formy ritonaviru. Podání jednorázové dávky 100 mg ritonaviru ve formě tablet spolu se středně tučným jídlem (875 kcal, 31 % kalorií z tuku) nebo vysoce tučným jídlem (907 kcal, 52 % kalorií z tuku) bylo spojeno s mírným poklesem o 20–23 % AUC a  $C_{max}$  ritonaviru.

#### Distribuce

Po jedné dávce 600 mg činí zdánlivý distribuční objem ( $V_B/F$ ) ritonaviru přibližně 2040 l. Vazba ritonaviru na bílkoviny lidské plazmy byla zhruba 98–99 % a je konstantní v rozmezí koncentrací 1,0100 µg/ml. Ritonavir se váže se srovnatelnou afinitou ke kyselému  $\alpha$ 1 glykoproteinu (AAG) a lidskému sérovému albuminu (HSA).

Studie tkáňové distribuce u potkanů pomocí <sup>14</sup>C značeného ritonaviru prokázaly nejvyšší koncentrace v játrech, nadledvinkách, pankreatu, ledvinách a štítné žláze. Hodnoty poměru distribuce v tkáních a plazmě okolo 1, které byly naměřené v lymfatických uzlinách potkanů, potvrzují distribuci ritonaviru do lymfatického systému. Do mozku ritonavir proniká minimálně.

#### Biotransformace

Bylo zjištěno, že ritonavir je silně metabolizován hepatálním systémem cytochromu P450, primárně skupinou izozymů CYP3A a v menší míře izoformou CYP2D6. Studie na zvířatech, jakož i pokusy s lidskými jaterními mikrozomy *in vitro* naznačují, že ritonavir se primárně metabolizuje oxidativní cestou. U lidí byly zjištěny 4 metabolity ritonaviru. Hlavním z nich je izopropylthiazolový oxidační metabolit (M2), který má srovnatelnou antivirovou aktivitu jako výchozí léčivý přípravek. Hodnota AUC tohoto metabolitu však činila přibližně 3 % AUC výchozího léčivého přípravku.

Podání nízkých dávek ritonaviru vedlo k silnému ovlivnění farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (a dalších přípravků metabolizovaných systémem CYP3A4), přičemž ostatní inhibitory proteázy mohou ovlivňovat farmakokinetiku ritonaviru (viz bod 4.5).

#### Eliminace

Studie u lidí s radioizotopicky značeným ritonavirem dokázaly, že je primárně vylučován hepatobiliárním systémem; přibližně 86 % radioizotopu bylo zachyceno ve stolici. Část vyloučeného

radioizotopu je považována za neabsorbovaný ritonavir. V těchto studiích nebylo zjištěno, že by ledviny byly hlavní cestou vylučování ritonaviru. Tyto nálezy jsou ve shodě s pokusy na zvířatech.

### Zvláštní skupiny pacientů

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v AUC nebo  $C_{max}$ . Farmakokinetické parametry ritonaviru nebyly statisticky významně svázané s tělesnou hmotností nebo aktivní tělesnou hmotou. Je-li ritonavir podáván v dávkách 100 mg v kombinaci s lopinavirem nebo je podáván ve vyšších dávkách samostatně bez jiného inhibitoru proteázy, jsou plazmatické expozice ritonaviru u pacientů ve věku 50–70 let srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších pacientů.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Po opakovaném podávání ritonaviru zdravým dobrovolníkům (500 mg dvakrát denně) a osobám s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B, 400 mg dvakrát denně) se mezi těmito dvěma skupinami nelišila významně expozice ritonaviru po normalizaci dávků.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Farmakokinetika ritonaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat změny v celkové tělesné clearance.

#### *Pediatrickí pacienti*

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly zjišťovány u dětí starších dvou let infikovaných HIV virem, které dostávaly dávky od 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně do 400 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zjištěné koncentrace po podávání ritonaviru v dávce 350–400 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně byly u dětských pacientů srovnatelné s koncentracemi, které byly zjištěny u dospělých osob, které dostávaly 600 mg ritonaviru (přibližně 330 mg/m<sup>2</sup>) dvakrát denně. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m<sup>2</sup>) byla u pediatrických pacientů starších 2 let ve všech dávkovacích režimech přibližně 1,5 až 1,7krát vyšší než u dospělých subjektů.

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly hodnoceny u HIV infikovaných dětí ve věku do 2 let, jimž byly podávány dávky od 350 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně do 450 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Koncentrace ritonaviru, získané v této studii, byly velmi proměnlivé a poněkud nižší než ty, jež byly získány při podávání 600 mg (přibližně 330 mg/m<sup>2</sup>) ritonaviru dvakrát denně dospělým osobám. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m<sup>2</sup>) klesala s věkem, průměrné hodnoty se u dětí do 3 měsíců věku pohybovaly okolo 9,0 l/hod/m<sup>2</sup>, u dětí mezi 3 a 6 měsíci věku byla 7,8 l/hod/m<sup>2</sup> a u dětí ve věku od 6 do 24 měsíců byla 4,4 l/hod/m<sup>2</sup>.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologické studie při opakovaném podání ritonaviru u zvířat vymezily hlavní cílové orgány – játra, sítnice, štítná žláza a ledviny. Jaterní změny postihly hepatocelulární, biliární a fagocytární elementy, což je doprovázeno zvýšením jaterních enzymů. Ve všech studiích na hlodavcích byla zaznamenána hyperplazie pigmentového epitelu sítnice (RPE) a degenerace sítnice, tento nálezy však nebyl pozorován u psů. Ultrastrukturální vyšetření naznačuje, že uvedené změny sítnice mohou být způsobené fosfolipidózou. Nicméně v klinických studiích u lidí se toto postižení oka neobjevilo. Všechny změny na štítné žláze byly po vysazení léku reverzibilní. Klinické studie u lidí neprokázaly žádné klinicky významné změny funkčních testů štítné žlázy. U potkanů byly zaznamenány změny na ledvinách, spočívající v degeneraci ledvinných tubulů, chronickém zánětu a proteinurii, což se ale zdá být druhově specifické spontánní onemocnění. Ve studiích u lidí se klinicky významné abnormality ledvin neobjevily.

Vývojová toxicita u potkanů (embryonální letalita, snížená hmotnost plodu, opožděná osifikace a odchylky vývoje viscerálních orgánů včetně opožděného sestupu varlat) se objevila hlavně při dávce



toxické pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryonální letalita, nízká početnost vrhu, snížená hmotnost plodů) se objevila při dávce toxické pro matku.

Ritonavir nebyl shledán mutagenním a klastogenním v celé sérii testů *in vitro* i *in vivo* včetně Amesova testu reverzní mutace bakterií *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myším lymfomu, myšího mikronukleárního testu a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů.

V dlouhodobých studiích kancerogenity ritonaviru na myších a potkanech se prokázal tumorigenní specifický potenciál, který však není považován za významný u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

kopovidon  
sorbitan-laurát  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
chlorid sodný  
natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety

hypromelosa  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
hyprolosa  
mastek  
žlutý oxid železitý (E172)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibilita**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Pro lahvičku HDPE: Po prvním otevření spotřebujte do 45 dnů.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

HDPE lahvička s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí vložkou a vysoušedlem.

Velikosti balení: 30, 90 a 100 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách)  
OPA/Al/PVC-Al blistr obsahující 30 a 90 tablet  
OPA/Al/PVC-Al perforované jednodávkové blistry obsahující 30 x 1 tabletu, 90 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. listopadu 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA LAHVIČKY HDPE

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vysoký obsah sodíku – více údajů naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívá se s jídlem.

Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nedělte ani nedrťte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dnů.

Datum otevření:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1242/001 30 potahovaných tablet  
EU/1/17/1242/002 90 potahovaných tablet  
EU/1/17/1242/003 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ritonavir mylan

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK LAHVIČKY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vysoký obsah sodíku – více údajů naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívá se s jídlem.

Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nedělte ani nedrtěte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dnů.

Datum otevření:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1242/001 30 potahovaných tablet  
EU/1/17/1242/002 90 potahovaných tablet  
EU/1/17/1242/003 100 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA LAHVIČKY VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vysoký obsah sodíku – více údajů naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 90 potahovaných tablet (3 balení po 30 tabletách)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Užívá se s jídlem.

Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nedělte ani nedrťte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1242/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ritonavir mylan

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### ŠTÍTEK LAHVIČKY VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vysoký obsah sodíku – více údajů naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet. Jednotlivá balení nelze prodávat samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Užívá se s jídlem.

Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nedělte ani nedrťte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 45 dnů.

Datum otevření:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1242/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA BLISTRU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vysoký obsah sodíku – více údajů naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

30 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové)

90 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podávání.

Užívá se s jídlem.

Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nedělte ani nedrt'te.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1242/005 30 potahovaných tablet

EU/1/17/1242/006 90 potahovaných tablet

EU/1/17/1242/007 30 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové)

EU/1/17/1242/008 90 x 1 potahovaná tableta (jednodávkové)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ritonavir mylan

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety  
ritonavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Ritonavir Mylan 100 mg potahované tablety** ritonavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Ritonavir Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Ritonavir Mylan užívat
3. Jak se přípravek Ritonavir Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ritonavir Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ritonavir Mylan a k čemu se používá**

Přípravek Ritonavir Mylan obsahuje léčivou látku ritonavir. Přípravek Ritonavir Mylan je inhibitor enzymu proteázy, který se užívá ke kontrole infekce HIV. Ritonavir Mylan se používá v kombinaci s jinými léčivými k léčbě infekce HIV (antiretrovirotiky), aby bylo možné ovlivnit Vaši infekci HIV. Váš lékař s Vámi probere, jaká kombinace léků je pro Vás nejlepší.

Ritonavir Mylan užívají děti ve věku 2 let a starší, dospívající a dospělí, kteří jsou nakaženi HIV, který způsobuje AIDS.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Ritonavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Ritonavir Mylan**

- jestliže jste alergický(á) na ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažné jaterní onemocnění.
- jestliže v současné době užíváte některý z těchto léků:
  - astemizol nebo terfenadin (běžně používané v léčbě příznaků alergií – tyto léky lze koupit bez lékařského předpisu);
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin (používané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu);
  - dihydroergotamin, ergotamin (používané k léčbě migrenózních bolestí hlavy);
  - ergometrin, methylegometrin (používané k zástavě nadměrného krvácení, které se může objevit při porodu nebo potratu);
  - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam nebo perorálně podaný (užívaný ústy) midazolam (používané k pomoci navození spánku a/nebo odstranění úzkosti);
  - klozapin, pimozid (používané k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů);
  - kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních onemocnění);

- lurasidon (používaný k léčbě deprese);
- ranolazin (používaný k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris, silná svíravá bolest]);
- pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen (používané k úlevě od bolestí);
- cisaprid (používaný k úlevě od některých žaludečních obtíží);
- rifabutin (používaný k prevenci a léčbě některých infekcí)\*;
- vorikonazol (používá se k léčbě plísňových infekcí)\*;
- simvastatin, lovastatin (používané ke snížení hladin cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný k léčbě rakoviny prsu);
- lomitapid (používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- alfuzosin (používaný v léčbě zvětšené prostaty);
- kyselina fusidová (užívaná k léčbě bakteriálních infekcí);
- sildenafil, pokud trpíte plicním onemocněním zvaným plicní arteriální hypertenze, které ztěžuje dýchání. Pacienti bez tohoto onemocnění mohou sildenafil užívat k léčbě impotence (erektilní dysfunkce) pod dozorem svého lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a Ritonavir Mylan**);
- avanafil nebo vardenafil (přípravky užívané k léčbě poruch erekce);
- kolchicin (používaný k léčbě dny), pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Další léčivé přípravky a Ritonavir Mylan**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), protože může bránit správnému účinku ritonaviru. Třezalka tečkovaná je často užívaná v rostlinných přípravcích, které si můžete sami zakoupit.

\* Váš lékař může rozhodnout, zda budete užívat rifabutin a/nebo vorikonazol spolu s posilujícími dávkami (nižší dávky) ritonaviru, avšak plná dávka ritonaviru nesmí být spolu s těmito dvěma léčivy užívána.

Pokud v současné době užíváte některý z těchto léků, požádejte svého lékaře, aby Vás převedl na jiný lék po dobu, kdy budete užívat Ritonavir Mylan.

Přečtěte si také seznam léčiv v bodu „Další léčivé přípravky a Ritonavir Mylan“, týkající se užití s určitými dalšími léčivými přípravky, jejichž užívání vyžaduje zvláštní opatření.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ritonavir Mylan se porad'te se svým lékařem.

### Důležité informace

- Pokud je přípravek Ritonavir Mylan užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy, je důležité, abyste si také pozorně přečetl(a) příbalové informace přiložené k těmto léčivům. V těchto informacích můžete nalézt další informace uvádějící situace, kdy se nemá ritonavir užívat. Máte-li jakékoli otázky týkající se přípravku Ritonavir Mylan (ritonaviru) či jiných předepsaných léků, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Přípravek Ritonavir Mylan neléčí infekci HIV nebo AIDS.
- U lidí užívajících ritonavir se mohou nadále vyskytovat infekce nebo jiné choroby spojené s infekcí HIV nebo onemocněním AIDS. Je proto důležité, abyste po dobu užívání přípravku Ritonavir Mylan zůstali pod dozorem Vašeho lékaře.
- I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Porad'te se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

### Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytuje/vyskytovaly:

- **Jaterní obtíže** v minulosti
- **Hepatitida typu B nebo C** a jste léčen(a) kombinací antiretrovirových léčiv, protože u Vás vzniká vyšší riziko závažných a potenciálně život ohrožujících reakcí v důsledku účinku na játra. Ke kontrole toho, zda Vaše játra řádně fungují, může být zapotřebí pravidelných krevních testů.

- **Hemofilie**, neboť u pacientů s hemofilií, kteří užívají léčiva tohoto typu (inhibitory proteázy) byly hlášeny případy zvýšeného krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Je možné, že budete potřebovat další léčiva, která usnadní srážení Vaší krve (faktor VIII), aby bylo možno zastavit jakékoliv krvácení.
- **Erektivní dysfunkce**, neboť léčiva užívaná k léčbě erektilní dysfunkce mohou způsobit pokles krevního tlaku a prodloužení erekce.
- **Cukrovka**, neboť u pacientů užívajících inhibitory proteázy byly hlášeny případy zhoršení projevů cukrovky (diabetu mellitu).
- **Onemocnění ledvin**, neboť je možné, že bude potřeba, aby Vám Váš lékař překontroloval dávky jiných léčiv, které užíváte (jako například inhibitory proteázy).

#### **Oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte:**

- **Průjem nebo zvracení**, které se nelepší (přetrvávající), protože tyto obtíže mohou snížit účinek léků, které užíváte.
- **Pocit na zvracení** (nauzea), **zvracení nebo bolest břicha**, protože toto mohou být známky zánětu slinivky břišní (pankreatitida). U některých pacientů užívajících ritonavir se mohou vyvinout závažné problémy slinivky břišní. Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se Vás toto upozornění týká.
- **Příznaky a infekce** – oznamte neprodleně svému lékaři. U některých pacientů s pokročilou HIV infekcí (AIDS), kteří začali užívat přípravky k léčbě infekce HIV se mohou objevit příznaky dříve prodělaných infekcí, ačkoliv si nepamatují, že by tato onemocnění prodělali. Má se za to, že k tomu dochází v důsledku zlepšení imunitní odpovědi organismu, umožňující tělu zdolávat tyto infekce.  
Kromě těchto oportunních infekcí se po zahájení užívání léčiv k potlačení infekce HIV u Vás mohou objevit také autoimunitní onemocnění (stav, kdy imunitní systém organismu napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou vyskytovat v období mnoha měsíců po zahájení léčby přípravkem. Pokud zaznamenáte některý z příznaků infekce nebo jiné příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivitu, prosím, oznamte to svému lékaři co nejdříve, aby Vám vybral vhodnou léčbu.
- **Ztuhlost kloubů, pobolívání a bolesti** (obzvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové obtíže, informujte svého lékaře, protože toto mohou být známky obtíží, při kterých dochází k poškození kosti (osteonekróza). U některých pacientů užívajících větší množství antiretrovirových léčiv se toto onemocnění může vyskytnout.
- **Bolesti svalů, citlivost nebo slabost**, obzvláště v kombinaci s antiretrovirovou léčbou, včetně léčby inhibitory proteázy a nukleosidovými analogy. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové obtíže závažné (viz bod 4. **Možné nežádoucí účinky**).
- **Závratě, pocit točení, epizody omdlávání nebo nezvyklou srdeční frekvenci**. U některých pacientů užívajících ritonavir může dojít ke změnám na elektrokardiogramu (EKG). Oznamte svému lékaři, pokud trpíte srdeční vadou nebo poruchou převodu vzruchů v srdci.
- Pokud máte jakékoliv zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem, jak nejdříve budete moci.

#### **Děti a dospívající**

Přípravek Ritonavir Mylan není určen pro děti do 2 let věku.

#### **Další léčivé přípravky a Ritonavir Mylan**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s ritonavirem. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Ritonavir Mylan“. Jsou také jiná léčiva, která mohou být užívána za zvláštních podmínek, jak je uvedeno níže.

Následující varování se týkají situací, kdy je Ritonavir Mylan užíván v plné dávce. Tato varování se však také mohou týkat situací, kdy je Ritonavir Mylan užíván k posílení účinku jiných léčiv.

**Oznamte svému lékaři, pokud užíváte některé z níže uvedených léčiv, protože v tomto případě je zapotřebí zvýšené opatrnosti.**

- **Sildenafil nebo tadalafil** k léčbě impotence (erektilní dysfunkce).  
Je možné, že bude potřeba snížit dávku a/nebo frekvenci užívání těchto léčivých přípravků, aby se zabránilo poklesu krevního tlaku a prodloužení erekce. Přípravek Ritonavir Mylan nesmíte užívat společně se sildenafilem, pokud trpíte arteriální plicní hypertenzí (viz také bod 2 - **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Ritonavir Mylan užívat**). Oznamte svému lékaři, pokud užíváte tadalafil k léčbě plicní hypertenze.
- **Kolchicin** (k léčbě dny), protože ritonavir může zvýšit hladinu tohoto léčiva v krvi. Ritonavir nesmíte užívat společně s kolchicinem, pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Neužívejte přípravek Ritonavir Mylan** výše).
- **Digoxin** (k léčbě srdce). V době, kdy budete užívat současně digoxin a přípravek Ritonavir Mylan, Vám Váš lékař možná bude potřebovat upravit dávky digoxinu a také Vás bude sledovat, aby tak zabránil problémům se srdcem.
- **Hormonální antikoncepce** obsahující ethinylestradiol, protože ritonavir může snížit účinnost těchto léčiv. Doporučuje se, aby partner raději používal kondom nebo zvolte jinou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud užíváte tento typ hormonální antikoncepce současně s přípravkem ritonavir, může se u Vás vyskytnout také nepravidelné děložní krvácení.
- **Atorvastatin nebo rosuvastatin** (k léčbě vysokého cholesterolu), protože ritonavir může snížit hladiny těchto látek v krvi. Informujte svého lékaře, než začnete některý z těchto léků ke snížení cholesterolu užívat s ritonavirem (viz bod **Neužívejte přípravek Ritonavir Mylan** výše).
- **Steroidy** (např. dexamethason, flutikason propionát, prednisolon, triamcinolon), protože ritonavir může zvyšovat hladiny těchto látek v krvi, což může vést k Cushingovu syndromu (vzniku „měsícovitého“ obličeje) a snižovat tvorbu hormonu hydrokortisonu. Váš lékař bude patrně chtít snížit dávky steroidů nebo u Vás pečlivěji sledovat nežádoucí účinky.
- **Trazodon** (léčivo k léčbě deprese), neboť se při jeho současném užívání s ritonavirem mohou objevit nechtěné účinky jako pocit na zvracení, závratě, snížení krevního tlaku a mdloby.
- **Rifampicin a sachinavir** (užívané k léčbě tuberkulózy a také infekce HIV), protože při jejich současném užívání s ritonavirem může dojít k závažnému poškození jater.
- **Bosentan, riocigvát** (užívaný k léčbě arteriální plicní hypertenze), protože ritonavir může způsobit vzestup hladin tohoto léčiva v krvi.

Existují také další léčiva, jež se nemají s ritonavirem kombinovat, neboť jejich účinky se mohou snížit či naopak zvýšit, jsou-li užívány společně. V některých případech bude Váš lékař muset provést specifická vyšetření, upravit dávkování nebo Vás pravidelně sledovat. Proto svého lékaře informujte, pokud užíváte jakýkoliv lék, včetně léčiv, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků, ale obzvláště důležité je zmínit následující léčiva:

- amfetamin nebo deriváty amfetaminu;
- antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin);
- léčiva k léčbě rakoviny (např. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin);
- léčiva užívaná k léčbě nízkého počtu krevních destiček (např. fostamatinit);
- protisrážlivé přípravky (např. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepresiva (např. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminika (např. loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirová léčiva včetně inhibitorů HIV-proteázy (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir), nenukleosidových reverzních inhibitorů transkriptázy (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin), a další (didanosin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- antituberkulotika (bedachilin a delamanid);

- antivirotika působící proti viru hepatitidy C (HCV), která se užívají k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých (jako například glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);
- léčiva k léčbě úzkosti, buspiron;
- léčiva k léčbě astmatu, theofylin, salmeterol;
- atovachon, léčivo užívané k léčbě určitého druhu zápalu plic a malárie;
- buprenorfin, léčivo užívané k léčbě chronické bolesti;
- bupropion, léčivo užívané k pomoci při odvykání kouření;
- léčiva k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, valproát, lamotrigin, fenytoin);
- léčiva k léčbě srdce (např. disopyramid, mexiletin a antagonisté vápníkových kanálů jako amlodipin, diltiazem a nifedipin);
- léčiva k ovlivnění imunity (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus);
- levothyroxin (používaný k léčbě problémů se štítnou žlázou);
- morfin a morfinu podobná léčiva užívaná k léčbě silné bolesti (např. methadon, fentanyl);
- prášky na spaní (např. alprazolam, zolpidem) a také midazolam podávaný injekčně;
- trankvilizéry (léky zmírňující pocit úzkosti a duševního napětí, jako např. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- kolchicin, přípravek k léčbě dny.

Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s ritonavirem. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Ritonavir Mylan“.

### **Přípravek Ritonavir Mylan s jídlem a pitím**

Přípravek Ritonavir Mylan tablety se užívá s jídlem.

### **Těhotenství a kojení**

**Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je velmi důležité, abyste se poradila se svým lékařem dříve, než začnete užívat tento přípravek.**

Existuje velké množství informací o užívání ritonaviru (léčivé látky přípravku Ritonavir Mylan) během těhotenství. Těhotné ženy obvykle užívaly ritonavir v nižší dávce (posilující dávka) současně s jinými inhibitory proteázy po uplynutí prvních tří měsíců těhotenství. Ukázalo se, že přípravek Ritonavir Mylan nezvyšuje pravděpodobnost vzniku defektů u narozených dětí ve srovnání s běžnou populací.

Přípravek Ritonavir Mylan může přestupovat do mateřského mléka. HIV pozitivní matky nesmí své děti kojit, aby se zabránilo přenosu infekce.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Ritonavir Mylan způsobuje závrať. Pokud cítíte, že na Vás takto působí, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

### **Ritonavir Mylan obsahuje sodík**

Tento přípravek obsahuje 87,75 mg sodíku v jedné tabletě. To odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte pět nebo více tablet přípravku denně během delšího období, zejména pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem soli (sodíku).

## **3. Jak se přípravek Ritonavir Mylan užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Užívejte tento přípravek jednou nebo dvakrát denně s jídlem.

Je důležité, abyste tablety přípravku Ritonavir Mylan polykal(a) celé, bez kousání, dělení nebo drcení.

Doporučené dávky přípravku Ritonavir Mylan jsou následující:

- je-li přípravek Ritonavir Mylan užíván k posílení účinků některých jiných léčiv proti HIV, pak obvyklá dávka pro dospělé je 1 až 2 tablety jednou či dvakrát denně. S podrobnějšími doporučeními pro dávkování, včetně těch pro děti, se seznamte v příbalových informacích těchto léčiv infekce HIV, jež jsou v kombinaci s přípravkem Ritonavir Mylan užívána.
- pokud Vám Váš lékař předepíše plnou dávku, užívají dospělí nejprve dávku 3 tablety ráno a 3 tablety o 12 hodin později a tato dávka se postupně během 14 dní zvyšuje až do plné dávky 6 tablet dvakrát denně (celková dávka 1200 mg denně). U dětí (2–12 let věku) se začíná dávkou nižší a zvyšuje se až do maximální dávky, určené pro jejich tělesnou hmotnost.

Váš lékař s Vámi probere, jaká dávka je pro Vás vhodná.

Pro děti, které mají potíže s polykáním tablet, mohou být vhodné jiné formy tohoto léku.

Přípravek Ritonavir Mylan se má užívat každý den ke kontrole Vaší infekce HIV, bez ohledu na to, jak dobře se cítíte. Pokud Vám nežádoucí účinky brání v užívání přípravku Ritonavir Mylan, oznamte to ihned svému lékaři. V případě výskytů průjmu nebo zvracení Vás bude Váš lékař častěji sledovat.

Vždy mějte po ruce dostatek přípravku Ritonavir Mylan, abyste nezůstal(a) bez léčby. Pokud cestujete nebo potřebujete zůstat v nemocnici, ujistěte se, že máte takové množství léku, které Vám stačí po dobu, než dostanete novou dávku léku.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ritonavir Mylan, než jste měl(a)**

Pokud užijete příliš velké množství ritonaviru, můžete pociťovat ztuhlost, brnění nebo píchání a bodání. Jestliže zjistíte, že jste si vzal(a) více přípravku Ritonavir Mylan, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ritonavir Mylan**

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud již téměř nastal čas k užití následující dávky, vezměte si jen tuto jednu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ritonavir Mylan**

I když se cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek Ritonavir Mylan, aniž byste to sdělil(a) svému lékaři. Tím, že budete přípravek Ritonavir Mylan užívat podle doporučení lékaře, s větší pravděpodobností oddálíte rozvoj rezistence na přípravek.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud je užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy, závisí nežádoucí účinky ritonaviru také na těchto lécích. Je proto velmi důležité, abyste si důkladně přečetl(a) příbalové informace připojené k těmto lécivům.



**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- bolesti v horní nebo dolní části břicha
- zvracení
- průjem (může být závažný)
- pocit na zvracení
- návaly horka (zrudnutí), pocity horka
- bolest hlavy
- závratě
- bolest v krku
- kašel
- podráždění žaludku či porucha trávení
- pocity brnění nebo necitlivosti rukou, chodidel, v okolí rtů a úst
- pocit slabosti/únavy
- nepříjemná chuť v ústech
- poškození nervů, které může způsobit slabost nebo bolest
- svědění
- vyrážka
- bolest kloubů a zad

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob

- alergické reakce včetně kožních vyrážek (mohou být zarudlé, vystouplé, svědivé), závažné otoky kůže nebo jiných tkání
- nespavost (insomnie)
- úzkost
- zvýšení hladiny cholesterolu v krvi
- zvýšení hladin triacylglycerolů (tuků) v krvi
- dna
- krvácení do žaludku
- zánět jater a zežloutnutí kůže nebo očního bělma zvýšené močení
- snížená funkce ledvin
- záchvaty (křeče)
- nízké hodnoty krevních destiček
- žízeň (dehydratace)
- abnormálně silné menstruační krvácení
- nadýmání
- ztráta chuti k jídlu
- vřed v ústech
- bolesti svalů, citlivost a slabost
- horečka
- úbytek tělesné hmotnosti
- výsledky laboratorních testů: změny ve výsledcích krevních testů (jako biochemie a krevní obraz)
- zmatenost
- obtíže s udržením pozornosti
- mdloby
- rozmazané vidění
- otékání rukou a nohou (chodidel)
- vysoký krevní tlak
- nízký krevní tlak a pocity na omdlení při vstávání
- pocity chladu v rukou a nohou
- akné

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- srdeční příhoda (infarkt)
- cukrovka
- selhání ledvin

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1000 osob

- závažné nebo život ohrožující kožní reakce včetně puchýřů (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)
- závažné alergické reakce (anafylaxe)
- vysoké hladiny cukru v krvi

**Není známo:** frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- ledvinové kameny

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne pocit na zvracení, zvracíte nebo máte bolesti břicha, protože toto mohou být příznaky zánětu slinivky břišní. Také oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte tuhnutí kloubů, pobolívání a bolesti (obzvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a

pohybové obtíže, protože toto mohou být příznaky osteonekrózy. Viz také bod 2 – **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Ritonavir Mylan užívat.**

U pacientů s hemofilii typu A a B bylo popsáno zvýšené krvácení při užívání tohoto léku nebo jiného inhibitoru proteázy. Pokud by k tomu došlo u Vás, vyhledejte ihned pomoc Vašeho lékaře.

U pacientů užívajících ritonavir byly hlášeny abnormální hodnoty funkčních jaterních testů, hepatitida (zánět jater) a vzácně žloutenka. Někteří nemocní měli ještě i jiné choroby nebo užívali i jiné léky. U lidí s onemocněním jater nebo zánětem jater může dojít ke zhoršení těchto jaterních chorob.

Byly popsány případy bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti, obzvláště u pacientů, kteří užívali léky na snížení cholesterolu spolu s antiretrovirovými přípravky, včetně inhibitorů proteázy a nukleosidových analog. Ve vzácných případech byly tyto svalové poruchy závažné (rhabdomyolýza). V případě nevysvětlitelné nebo přetrvávající bolesti svalů, citlivosti, slabosti nebo křečí přestaňte léky užívat, kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud po užití přípravku Ritonavir Mylan zaznamenáte příznaky, svědčící pro alergickou reakci, jako je například vyrážka, kopřivka nebo potíže s dýcháním.

**Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka, oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici nebo v případě závažných obtíží vyhledejte ihned lékařskou pomoc.**

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek Ritonavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pro lahvičku HDPE: Po prvním otevření použijte do 45 dnů.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Ritonavir Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je ritonavirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou: kopovidon, sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, chlorid sodný, natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2 – Ritonavir Mylan obsahuje sodík).
- Složkami potahové vrstvy tablety jsou: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, hyprolosa, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, polysorbát 80.

### Jak přípravek Ritonavir Mylan vypadá a co obsahuje balení

Ritonavir Mylan jsou žluté, bikonvexní potahované tablety tvaru tobolky se zkosenými hranami a vyraženým „M163“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Potahované tablety Ritonavir Mylan jsou dodávány v plastových lahvičkách se šroubovacím uzávěrem a hliníkovou indukční těsnicí vložkou, obsahující 30, 90 nebo 100 potahovaných tablet, a ve vícečetném balení obsahujícím 3 lahvičky, jedna lahvička obsahuje 30 tablet. Lahvičky obsahují vysoušedlo. Nejezte vysoušedlo.

K dispozici jsou také blistry obsahující 30 a 90 tablet a perforované jednodávkové blistry obsahující 30 x 1 tabletu a 90 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan 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

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatris 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 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

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

**Suomi/Finland**  
Viatris Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**  
Viatris AB  
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.