

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri (*ritonavirum*).

Teadavaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 87,75 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kollane kapslikujuline kaksikkumer kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett ligikaudsete mõõtmetega 19,1 × 10,2 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „M163“ ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ritonavir Mylan tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Annustamine

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

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

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

Täiskasvanud

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

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

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

Lopinaviir koos ritonaviiriga ühe ravimina (lopinaviir/ritonaviir) 400 mg/100 mg või 800 mg/200 mg.

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

Tipranaaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (200 mg kaks korda ööpäevas).

Tipranaaviiri koos ritonaviiriga ei tohi kasutada varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

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

Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Ritonaviiri soovitatakse manustada 2-aastastele ja vanematele lastele. Edasiste annustamisjuhiste saamiseks lugege teiste (ritonaviiriga samaaegselt kasutamiseks lubatud) proteaasi inhibiitorite ravimi omaduste kokkuvõtet.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Täiskasvanud

Ritonaviiri soovitatav annus on 600 mg (6 tabletti) kaks korda ööpäevas (kokku 1200 mg ööpäevas) suu kaudu.

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

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Ritonaviiri soovitatav annus lastele on 350 mg/m^2 suu kaudu kaks korda ööpäevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda ööpäevas. Algannuseks on 250 mg/m^2 , mida suurendatakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m^2 kaks korda ööpäevas.

Sellele populatsioonile võivad manustamiseks paremini sobida teised ravimvormid/tugevused.

Vanematel lastel võib olla otstarbekas asendada tabletid teiste ravimvormide säilitusannusega.

Tabel 1. Suukaudse suspensiooni pulbrilt tablettidele üleminek lastel

Suukaudse suspensiooni pulbri annus	Tablettide annus
175 mg (2,2 ml) kaks korda ööpäevas	200 mg hommikul ja 200 mg õhtul
350 mg (4,4 ml) kaks korda ööpäevas	400 mg hommikul ja 300 mg õhtul
437,5 mg (5,5 ml) kaks korda ööpäevas	500 mg hommikul ja 400 mg õhtul
525 mg (6,6 ml) kaks korda ööpäevas	500 mg hommikul ja 500 mg õhtul

Ritonaviiri ei soovitata kasutada noorematel kui 2-aastastel lastel, puudulike ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Ritonavir Mylani õhukese polümeerikattega tablette manustatakse suu kaudu ja koos toiduga (vt lõik 5.2).

Ritonavir Mylani õhukese polümeerikattega tabletid peab tervena alla neelama, neid ei tohi närida, purustada ega murda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

In vitro ja *in vivo* uuringute põhjal on ritonaviir tugev CYP3A- ja CYP2D6- vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonide pärssija. Järgnevalt toodud ravimite samaaegne kasutamine koos

ritonaviiriga on vastunäidustatud. Kui ei ole märgitud teisiti, põhineb vastunäidustus ritonaviiri võimel pärssida samaaegselt manustatud ravimi metabolismi, mis viib viimase ekspositsiooni suurenemiseni ning tekib kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete risk.

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

Tabel 2. Ravimid, mille kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud

Ravimirühm	Konkreetne ravim rühmas	Põhjus
Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine		
Alfa ₁ -adrenoretseptorite antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis võib viia raske hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5).
Analgeetikumid	Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Norpetidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb raske hingamisdepressiooni või hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Vähivastased ravimid	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus, kaasaarvatud maksatoksilisus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Arütmiavastased ravimid	Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb arütmiate tekkeoht ning samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Antibiootikumid	Fusidiinhape	Fusidiinhappe ja ritonaviiri plasmakontsentratsioonide suurenemine.
Seentevastased ravimid	Vorikonasool	Ritonaviiri (annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) kasutamine koos vorikonasooliga on vastunäidustatud, kuna viimase plasmakontsentratsioon väheneb ja tema toime võib nõrgeneda (vt lõik 4.5).

Ravimirühm	Konkreetne ravim rühmas	Põhjus
Antihistamiinid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimitest tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Podagra ravimid	Kolhitsiin	Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel võivad tekkida tõsised ja/või eluohtlikud reaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Mükobakterite vastased ained	Rifabutiin	Kui ritonaviiri (500 mg kaks korda ööpäevas) manustatakse koos rifabutiiniga kui retroviirusvastast ravimit, suureneb rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tagajärjel ka kõrvaltoimete (sh uveiidi) tekkeoht (vt lõik 4.4). Soovitused ritonaviiri kui farmakokineetilise toime tugevdaja kasutamise kohta koos rifabutiiniga on toodud lõigus 4.5.
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedada tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Klosapiin, pimosiid	Klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb hematoloogiliste häirete tekkeoht, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera derivaadid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüül-ergonoviin	Tungaltera derivaatide plasmakontsentratsioonide suurenemine, mis viib ägedate toksiliste toimete (sh vasospasm ja isheemia) avaldumiseni.
Seedetrakti mootorikat mõjustavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suureneb nimetatud ravimist tingitud raskete arütmiate tekkeoht.
Lipiidisaldust muutvad ained		
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb müopaatia ja sh rabdomüolüüsi tekkeoht (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).

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

Ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemine

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Kroonilise kõhulahtisuse või malabsorptsiooniga patsiendid

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

Hemofiilia

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

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

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

Pankreatiit

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

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni põletikuline sündroom

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

Samuti on teatatud, et immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhaigusi (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunne hepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

Maksahaigus

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

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

Neeruhaigus

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

Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (DF) kliinilisel kasutamisel on teatatud neerupuudulikkusest, neerukahjustusest, kreatiniini sisalduse suurenemisest, hüpofosfateemiast ja proksimaalsest tubulopaatias (sh Fanconi sündroom) (vt lõik 4.8).

Osteonekroos

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

PR-intervalli pikenedamine

Ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukast asümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atriiventrikulaarse blokaadi

esinemisest kaasneva struktuuralse südamehaigusega või juhtehäiretega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir) koos ritonaviiriga. Ritonaviiri tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Koostoimed teiste ravimitega

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

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

PDE5 inhibiitorid

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

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

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

Kolhitsiin

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

Digoksiin

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

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

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

Etüniülöstradiool

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüniülöstradioli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir tõenäoliselt nende toimet ja põhjustab emaka verejookse.

Glükokortikoidid

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

Trasodoon

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

Rivaroksabaan

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

Riotsiguaat

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

Vorapaksaar

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

Bedakviliin

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

Delamaniid

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

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Väikeses annuses ritonaviiri samaaegsel manustamisel proteaasi inhibiitoritega sõltub HIV-proteaasi inhibiitorite kõrvaltoimete profiil konkreetsest proteaasi inhibiitorist.

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

Sakvinaaviir

Ritonaviiri ei tohi kasutada suuremates annustes kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremate annuste kasutamisel on täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.

Sakvinaaviiri kasutamine koos ritonaviiriga on põhjustanud raskeid kõrvaltoimeid – peamiselt diabeetilist ketoatsidoosi ja maksahäireid (eelkõige maksahaigust põdevatel patsientidel).

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

Tipranaviir

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

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

Fosamprenaviir

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

Atasnaviir

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

Abiained

Ravim sisaldab 87,75 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 4,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus vastab 53%-le WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Ritonaviiri naatriumisisaldus on suur. Sellega tuleb eriti arvestada patsientide puhul, kes on madala soolasisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

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

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

Ravimid, mis mõjutavad ritonaviiri sisaldust

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

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

Ravimid, mida mõjutab ritonaviiri kasutamine

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

Tabel 3. Ravimite koostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir ²	↑ 64%	↑ 5 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: amprenaviiri annuses 600 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Lastele ei tohi ritonaviiri suukaudset lahust koos amprenaviiri suukaudse lahusega manustada ravimite abiainetest tingitud toksiliste toimete tekkeohtu. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema amprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Atasnaviir	300 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 24 tunni järel	Atasnaviir	↑ 86%	↑ 11 korda
			Atasnaviir ¹	↑ 2 korda	↑ 3...7 korda
Ritonaviir suurendab atasnaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: atasnaviiri annuses 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg üks kord ööpäevas ravikogemusega patsientidel. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema atasnaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Darunaviir	600 mg üksikannusena	100 mg iga 12 tunni järel	Darunaviir	↑ 14 korda	
Ritonaviir tõstab darunaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Terapeutilise toime kindlustamiseks peab darunaviiri manustama koos ritonaviiriga. Ritonaviiri annuste, mis ületavad 100 mg kaks korda ööpäevas, koosmanustamist darunaviiriga ei ole uuritud. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.□					

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Fosamprenaviir	700 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir	↑ 2,4 korda	↑ 11 korda
<p>Ritonaviir suurendab amprenaviiri (tekib fosamprenaviirist) plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Terapeutilise toime tagamiseks tuleb fosamprenaviiri manustada koos ritonaviiriga. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: fosamprenaviiri annuses 700 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Uuringute käigus ei ole ritonaviiri koos fosamprenaviiriga manustatud suuremates annustes kui 100 mg. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.</p>					
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↑ 178%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Ritonaviir	↑ 72%	ND
			Indinaviir ³	↔	↑ 4 korda
<p>Ritonaviir suurendab indinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel koos indinaviiriga (800 mg kaks korda ööpäevas) tuleb olla ettevaatlik kuna nefrolitiaasi tekkeoht võib olla suurenenud.</p>					
Nelfinaviir	1250 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 20...39%	ND
	750 mg üksikannusena	500 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 152%	ND
			Ritonaviir	↔	↔
<p>Ritonaviir suurendab nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas.</p>					
Sakvinaaviir	1000 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaaviir ⁴	↑ 15 korda	↑ 5 korda
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Ritonaviir	↔	↔
			Sakvinaaviir ⁴	↑ 17 korda	ND
<p>Ritonaviir suurendab sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Sakvinaaviiri tohib manustada ainult koos ritonaviiriga. Ravimkombinatsioon 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas ning 1000 mg sakvinaaviiri kaks korda ööpäevas tagab rohkem kui 24 tunni jooksul samasuguse sakvinaaviiri süsteemse saadavuse nagu 1200 mg sakvinaaviiri manustamine kolm korda ööpäevas ilma ritonaviirita.</p>					
<p>Kiinilises uuringus tervetel vabatahtlikel, milles uuriti rifampitsiini annuse 600 mg üks kord ööpäevas ja sakvinaaviiri annuse 1000 mg koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koostoimeid, täheldati pärast 1 kuni 5 päeva kestnud koosmanustamist rasket hepatotsellulaarset toksilisust koos transaminaaside taseme tõusuga kuni > 20 korda üle normi ülemise piiri. Raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei tohi sakvinaaviiri/ritonaviiri koos rifampitsiiniga kasutada.</p>					
<p>Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema sakvinaaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.</p>					

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Tipranaviir	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel	Tipranaviir	↑ 11 korda	↑ 29 korda
			Ritonaviir	↓ 40%	ND
<p>Ritonaviir tõstab tipranaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Tipranaviiri tuleb manustada koos väikese annuse ritonaviiriga, et tagada tema terapeutiline toime. Kombinatsioonis tipranaviiriga ei tohi ritonaviiri kasutada madalamates annustes kui 200 mg kaks korda ööpäevas, kuna see võib mõjutada ravimkombinatsiooni efektiivsust. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviaarst lugema tipranaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.</p>					
<p>ND: Ei ole kindlaks tehtud (<i>not determined</i>).</p> <p>¹. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 400 mg atasanaviiriga, mida manustati üks kord ööpäevas.</p> <p>². Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati kaks korda ööpäevas.</p> <p>³. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 800 mg indinaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.</p> <p>⁴. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 600 mg sakvinaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.</p>					

Tabel 4. Ravimkoostoided – ritonaviir koos retroviirusvastaste ravimitega (mitte proteaasi inhibiitoritega)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Didanosiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg 2 tunni möödudes iga 12 tunni järel	Didanosiin	↓ 13%	↔
<p>Kuna ritonaviiri tuleb manustada koos toiduga, didanosiiini aga tühja kõhuga, tuleb ravimeid manustada eraldi – 2,5 tunnise intervalliga. Annuseid ei ole vaja muuta.</p>					
Delavirdiin	400 mg iga 8 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Delavirdiin ¹	↔	↔
			Ritonaviir	↑ 50%	↑ 75%
<p>Retrospektiivsete andmete võrdlemisel tundub, et ritonaviir ei mõjuta delavirdiini farmakokineetikat. Delavirdiini ja ritonaviiri kombineerimisel võib kaaluda viimase annuste vähendamist.</p>					
Efavirens	600 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	Efavirens	↑ 21%	
			Ritonaviir	↑ 17%	
<p>Patsientidel, kellele manustati ritonaviiri retroviirusvastaste ravimina kombinatsioonis efavirensiga, esines sagedamini kõrvaltoimeid (nt pearinglus, iiveldus, paresteesia) ja laborianalüüside kõrvalekaldeid (maksasüümide aktiivsuse tõus).</p>					
Maraviroc	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maraviroc	↑161%	↑28%
<p>Ritonaviir suurendab maraviroki plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroki võib manustada koos ritonaviiriga maraviroki biosaadavuse tõstmiseks. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttega.</p>					

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Nevirapiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Nevirapiin	↔	↔
			Ritonaviir	↔	↔
Ritonaviiri ja nevirapiini samaaegne manustamine ei muuda ritonaviiri ega nevirapiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.					
Raltegraviir	400 mg üksikannus	100 mg iga 12 tunni järel	Raltegraviir	↓ 16%	↓ 1%
Ritonaviiri ja raltegraviiri samaaegne manustamine põhjustab raltegraviiri taseme väheolulist langust.					
Zidovudiin	200 mg iga 8 tunni järel	300 mg iga 6 tunni järel	Zidovudiin	↓ 25%	ND
Ritonaviir võib indutseerida zidovudiini glükuronisatsiooni ja seetõttu väheneb natuke zidovudiini plasmakontsentratsioon. Annuseid ei ole vaja muuta.					
ND: Ei ole kindlaks tehtud (<i>not determined</i>).					
1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.					

Tabel 5. Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte-retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Alfa₁-adrenoretseptorite antagonist				
Alfusosiin			Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt alfusosiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	
Amfetamiini derivaadid				
Amfetamiin			Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suureneb amfetamiini ja tema derivaatide plasmakontsentratsioon. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist (vt lõik 4.4).	
Analgeetikumid				
Buprenorfiin	16 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfiin			↑ 33%	108%
Glükuroniidi metaboliidid			↔	↔
			Buprenorfiini ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni suurenemine ei tekitanud opioidide tolerantsusega patsientide grupis kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi muutusi. Buprenorfiini või ritonaviiri annuse kohandamine nende preparaate koosmanustamisel ei pruugi olla vajalik. Kui ritonaviiri kasutatakse koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja buprenorfiiniga, tuleb tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.	
Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen			Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt norpetidiin, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Fentanüül				
	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb fentanüüli plasmakontsentratsioon. Fentanüüli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete (sh hingamise pärssimine) hindamist.			
Metadoon ¹	5 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 36%	↓ 38%
	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik metadooni annuste suurendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Annuste kohandamisel tuleb lähtuda patsiendi kliinilisest vastusest metadoonravile.			
Morfiin	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik morfiini annuste vähendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			
Stenokardia ravimid				
Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Antiarütmikumid				
Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Digoksiin	0,5 mg ühekordse intravenoosse annusena	300 mg iga 12 tunni järel, 3 päeva	↑ 86%	ND
	0,4 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 13 päeva	↑ 22%	↔
	See koostoime võib esineda tänu ritonaviiri põhjustatud modifikatsioonile P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini väljavoolus. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Patsientidel, kes kasutavad ritonaviiri, võib suurenenud digoksiini kontsentratsioon aja jooksul induktsiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).			
Astmavastased ravimid				
Teofülliin ¹	3 mg/kg iga 8 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 43%	↓ 32%
	Ritonaviiri samaaegsel manustamisel võib olla vajalik teofüllini annuste suurendamine, kuna ritonaviir indutseerib isoensüümi CYP1A2.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Vähivastased ravimid ja kinaasi inhibiitorid				
Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/1 tund varem	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/samaaegne manustamine	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/6 tundi hiljem	↑ 11%	↑ 5%
	Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C _{max} väärtuste suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. Afatiniibi manustamisel koos ritonaviiriga peab olema ettevaatlik (vt afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõte). Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.			
Abematsikliib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda abematsikliibi kontsentratsioon seerumis.			
	Abematsikliibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.			
Apalutamiid	Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilist paranemist ei pruugi toimuda. Lisaks võib koosmanustamisel ritonaviiriga suurenda kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, sh krambihood.			
	Ritonaviiri manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.			
Tseritiniib	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda tseritiniibi kontsentratsioon seerumis. Tseritiniibi manustamisel koos ritonaviiriga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusid leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.			
Dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin, vinblastiin	Ritonaviiriga koosmanustamisel võib kontsentratsioon vereplasmas suurenda, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.			
Enkorafeniib	Koosmanustamisel ritonaviiriga võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikendamise riski. Enkorafeniibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja ritonaviiri peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.			
Fostamatiiniib	Fostamatiiniibi manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusid leiate fostamatiiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneada ibrutiniibi kontsentratsioon seerumis, mis suurendab riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest ritonaviiriga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja ritonaviiri on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.			
Neratiniib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneada neratiniibi kontsentratsioon seerumis. Ritonaviiri ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).			
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneada kontsentratsioon seerumis, mis põhjustab riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Antikoagulandid				
Rivaroksabaan	10 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 153%	↑ 55%
CYP3A ja P-gp inhibeerimine suurendab rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas ja farmakodünaamilist toimet, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani võtvatel patsientidel ritonaviiri kasutada.				
Vorapaksaar	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneada vorapaksaari kontsentratsioon seerumis. Vorapaksaari ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida (vt vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).			
Varfariin	5 mg ühekordse annusena	400 mg iga 12 tunni järel	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
S-varfariin	Ritonaviiri samaaegsel manustamisel vähenes CYP1A2 ja CYP2C9 induktiooni tõttu R-varfariini tase, kuid S-varfariini farmakokineetikat see eriti ei mõjutanud. R-varfariini taseme vähenemine võib viia antikoaguleeriva toime nõrgenemiseni ja seetõttu on soovitatav jälgida hüübimisnäitajaid, kui ritonaviiri manustatakse koos varfariiniga kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			
R-varfariin				
Antikonvulsandid				
Karbamasepiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon. Karbamasepiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Ritonaviir indutseerib CYP2C9 kaudu toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemine. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist. Fenütoiin võib ritonaviiri plasmataset vähendada.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Antidepressandid				
Amitriptülliin, fluoksetiin, imipramiin, nortriptülliin, paroksetiin, sertraliin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad imipramiini, amitriptülliini, nortriptülliini, fluoksetiini, paroksetiini või sertraliini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist (vt lõik 4.4).			
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 145%	↑ 22%
	2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C _{max} vähenesid vastavalt 15% ja 67%. Desipramiini annuseid on soovitatav vähendada, kui ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina.			
Trasodoon	50 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 2,4 korda	↑ 34%
	Trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurenes sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustati samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Trasodooni ja ritonaviiri tuleb samaaegselt kasutada ettevaatusega, alustades trasodooni manustamist madalaimast annusest ja pöörates erilist tähelepanu kliinilisele vastusele ja ravimtaluvusele.			
Podagravastased ravimid				
Kolhitsiin	Kolhitsiini manustamisel koos ritonaviiriga on oodata kolhitsiini sisalduse suurenemist. Kolhitsiini ja ritonaviiriga ravitud (CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine) maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppevatest ravimite koostoimetest (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Vt kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõte.			
Antihistamiinid				
Astemisool, terfenidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt astemisooli ja terfenidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Feksofenadiin	Ritonaviir võib modifitseerida P-glükoproteiini poolt vahendatud feksofenadiini väljavoolu ja viimase plasmakontsentratsioon võib suureneeda. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Suurenenud feksofenadiini kontsentratsioon võib aja jooksul induktsiooni käigus väheneda.			
Loratadiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb loratadiini plasmakontsentratsioon. Loratadiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Infektsioonivastased ained				
Fusidiinhape	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt nii fusidiinhappe kui ritonaviiri plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Rifabutiin ¹	150 mg ööpäevas	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 4 korda	↑ 2,5 korda
25-O-desatsetüül-rifabutiin (metaboliit)			↑ 38 korda	↑ 16 korda

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Rifampitsiin				
<p>Ritonaviiri (kui retroviirusvastase ravimi) ja rifabutiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt viimase AUC-d ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Mõnede proteaasi inhibiitorite puhul ja juhul, kui ritonaviiri manustatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, on näidustatud rifabutiini annuse vähendamine 150 mg-le 3 korda nädalas. Täpsemate annustamisjuhiste saamiseks tutvuge samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega. Tutvuda tuleb ka ametlike juhistega, mis käsitlevad sobivat tuberkuloosi ravi HIV-nakkusega patsientidele.</p> <p>Kuigi rifampitsiin võib indutseerida ritonaviiri metabolismi, viitab piiratud hulk andmeid, et rifampitsiini täiendav toimet tugevdav efekt (lisaks ritonaviiri enda toimele) ritonaviiri suurte annuste manustamisel (600 mg kaks korda ööpäevas) koos rifampitsiiniga on väike ja ei pruugi omada kliiniliselt olulist mõju ritonaviiri plasmatasemele ritonaviiri kõrgete annustega ravis. Ritonaviiri mõju rifampitsiinile ei ole teada.</p>				
Vorikonasool	200 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↓ 39%	↓ 24%
Atovakuoon				
<p>Ritonaviiri (kui retroviirusvastase ravimi) ja vorikonasooli samaaegne manustamine vähendab viimase plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ritonaviiri (kui farmakokineetilise toime tugevdaja) ja vorikonasooli samaaegset manustamist tuleb vältida v.a juhul, kui see on konkreetse patsiendi puhul õigustatud pärast kasu/riski suhte hindamist.</p> <p>Ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline atovakuooni plasmakontsentratsiooni vähenemine. Atovakuooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist.</p>				
Bedakviliin				
<p>Koostoimeuuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuuringus ühekordse bedakviliini annuse ja korduvate lopinaviiri/ritonaviiri annustega suurenes bedakviliini AUC 22% võrra. Suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist ning pikaajalisel koos manustamisel võib täheldada tugevamini väljendunud toimet. Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb samaaegselt manustamisest hoiduda. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).</p>				
Klaritromütsiin	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 8 tunni järel	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-klaritromütsiin (metaboliit)			↓ 100%	↓ 99%
<p>Kuna klaritromütsiini terapeutiline vahemik on lai, ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vaja annust muuta. Klaritromütsiini ei tohi koos ritonaviiriga manustada suuremas annuses kui 1 g ööpäevas, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleks kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peaks annust vähendada 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peaks annust vähendada 75% võrra.</p>				

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Delamaniid	Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringut läbi viidud. Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus, kus delamaniidi 100 mg kaks korda ööpäevas manustati koos lopinaviiri/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, suurenes delamaniidi metaboliidi DM-6705 ekspositsioon 30% võrra. Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikendamise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Erütromütsiin, itrakonasool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsioonid. Erütromütsiini või itrakonasooli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Ketokonasool	200 mg ööpäevas	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 3,4 korda	↑ 55%
	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme ja seega ka ketokonasooli metabolismi. Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise tõttu tuleb kaaluda ketokonasooli annuste vähendamist, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			
Sulfametoksasool/trimetoprim ²	800/160 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Samaaegse ritonaviirravi ajal ei ole sulfametoksasooli/trimetoprimi annuste kohandamine vajalik.			
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid				
Klosapiin, pimosiid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Haloperidool, risperidoon, tioridasiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad haloperidooli, risperidooni ja tioridasiini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri, kui retroviirusvastase ravimi, kooskasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Kvetiapiin	Ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist. Ritonaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet (vt lõik 4.3).			
Beeta₂-agonist (pika toimega)				
Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.			
Kaltsiumikanali antagonistid				
Amlodipiin, diltiaseem, nifedipiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad kaltsiumikanali antagonistide plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Endoteliini antagonistid				
Bosentaan	Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis (C _{max}) ja kõveraalu pindala (AUC).			
Riotsiguaat	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurene da riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis. Riotsiguaadi ja ritonaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Tungaltera derivaadid				
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera derivaatide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained				
Tsisapriid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
HCV otsese toimega viirusvastased ained				
Glekapreviir/pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suurene da P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt. Ritonaviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.			
HCV proteaasi inhibiitor				
Simepreviir	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg iga 12 h järel	↑ 7,2 korda	↑ 4,7 korda
Ritonaviir suurendab simepreviiri plasmakontsentratsioone CYP3A4 inhibeerimise tulemusena. Ritonaviiri manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.				
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid				
Atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin	HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nagu simvastatiini ja lovastatiini) ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümide st ja nende plasmakontsentratsioon suureneb tõenäoliselt märkimisväärselt sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Kuna simvastatiini ja lovastatiini plasmakontsentratsioonide suurene mine võib soodustada müopaatiate (sh rabdomüolüüsi) teket on nende kasutamine koos ritonaviiriga vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A isoensüümide st väiksemal määral. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümide st, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevne mist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini või rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini ainevahetus ei sõltu CYP3A isoensüümide st ja koostoimeid ritonaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Hormonaalsed kontratseptiivid				
Etüüülöstradiool	50 µg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 40%	↓ 32%
<p>Kui ritonaviiri manustatakse kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etüüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir nende plasmakontsentratsiooni. Ritonaviir põhjustab tõenäoliselt emaka verejookse ja nõrgendab etüüülöstradiooli sisaldavate kontratseptiivide toimet (vt lõik 4.4).</p>				
Immunosupressandid				
Tsüklosporiin, takrolimus, everolimus	<p>Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad tsüklosporiini, takrolimuse ja everolimuse plasmakontsentratsioonid.</p> <p>Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.</p>			
Lipiidsisaldust muutvad ained				
Lomitapiid	<p>CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. Ritonaviiri samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).</p>			
Fosfodiesteraasi PDE5 inhibiitorid				
Avanafiil	50 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 13 korda	↑ 2,4 korda
<p>Avanafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>				
Sildenafil	100 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 11 korda	↑ 4 korda
<p>Erektsioonihäirete raviks tuleks sildenafili koos ritonaviiriga kasutada ettevaatusega (sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja ühelgi juhul ei tohiks sildenafili annus ületada 25 mg 48 tunni jooksul (vt ka lõik 4.4). Sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine on vastunäidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).</p>				
Tadalafiil	20 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 124%	↔
<p>Tadalafiili tuleb koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) kasutada erektsioonihäirete raviks ainult ettevaatusega ja vähendatud annustel (mitte rohkem kui 10 mg tadalafiili iga 72 tunni järel) ning samas tuleb hoolikamalt jälgida ka kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).</p> <p>Kui tadalafiili kasutatakse samaaegselt ritonaviiriga kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel, vaadake palun tadalafiili ravimi omaduste kokkuvõtet.</p>				

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Vardenafiil	5 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 49 korda	↑ 13 korda
Vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).				
Rahustid/uinutid				
Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne ja parenteraalne midasolaam	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaami plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Ravimite koostoimeuuringuid ritonaviiri kasutamise kohta koos bensodiasepiinidega ei ole läbi viidud. Teistel CYP3A4 inhibiitoritel põhinevate andmete alusel võib eeldada, et midasolaami plasmakontsentratsioonid on märkimisväärselt suuremad, kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Seetõttu ei tohi ritonaviiri manustada koos suu kaudu manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui koos parenteraalse midasolaamiga tuleb ritonaviiri manustada ettevaatusega. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami kontsentratsiooni suurenemisele vereplasmas. Kui ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab seda tegema intensiivraviüksuses (ICU) või sarnases kohas, mis kindlustab põhjaliku kliinilise jälgimise ja sobiva meditsiinilise abi respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks annus midasolaami.			
Triasolaam	0,125 mg ühekordse annusena	200 mg nelja annusena	↑ > 20 korda	↑ 87%
Petidiin	50 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidiin (metaboliit)			↑ 47%	↑ 87%
Petidiini ja ritonaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud , kuna suureneb metaboliidi norpetidiini kontsentratsioon vereplasmas, millel on omakorda nii analgeetiline kui KNS-i stimuleeriv toime. Norpetidiini kontsentratsiooni suurenemine vereplasmas võib suurendada KNS-i kõrvaltoimete (nt krampide) tekkeohtu – vt lõik 4.3.				
Alprasolaam	1 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 2 päeva	↑ 2,5 korda	↔
		500 mg iga 12 tunni järel, 10 päeva	↓ 12%	↓ 16%
Alprasolaami metabolism pidurdus pärast ritonaviirravi alustamist. Pärast 10-päevast ritonaviiri kasutamist ei täheldatud ritonaviiril mingeid inhibeerivaid toimeid. Ettevaatus on vajalik esimestel päevadel, kui alprasolaami manustatakse koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas viimast kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja kui alprasolaami metabolismi induktsioon ei ole veel alanud.				
Buspiroon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb buspirooni kontsentratsioon vereplasmas. Buspirooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
Uinutid				
Zolpideem	5 mg	200 mg, nelja annusena	↑ 28%	↑ 22%
Zolpideemi võib manustada koos ritonaviiriga, kui samaaegselt jälgitakse patsienti hoolikalt ülemääraste sedatiivsete toimete ilmnemise suhtes.				
Suitsetamisvastased ravimid				
Bupropioon	150 mg	100 mg iga 12 tunni järel	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg iga 12 tunni järel	↓ 66%	↓ 62%
Bupropioon metaboliseeritakse peamiselt CYP2B6 kaudu. Bupropiooni kasutamisega kaasnev pidev ritonaviiri manustamine võib põhjustada bupropiooni kontsentratsiooni langust vereplasmas. See võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest. Siiski, võttes arvesse, et ritonaviir on näidanud uuringutes CYP2B6 inhibeerivat toimet <i>in vitro</i> , ei tohi bupropiooni tavalist päevaannust ületada. Erinevalt pikka aega kestnud ritonaviiri manustamisest, ei tuvastatud bupropiooni madalate annuste lühiajalise manustamise korral (200 mg kaks korda ööpäevas kahe päeva jooksul) märgatavaid koostoimeid bupropiooniga. Sellest võib järeldada, et bupropiooni kontsentratsiooni langus vereplasmas tekib mõne päeva jooksul pärast koosmanustamise algust ritonaviiriga.				
Steroidid				
Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinooloon	Patsientidel, kes said samaaegselt ritonaviiri ja inhaleeritavaid või nina kaudu manustatavaid kortikosteroide, on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni (kortisooli kontsentratsioon vereplasmas langes mainitud uuringus 86% võrra). Samasugused toimed võivad avalduda ka teiste CYP3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide (nt budesoniidi ja triamtsinoolooni) samaaegsel manustamisel. Ritonaviiri (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja nimetatud glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, glükokortikosteroididega ravimise lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama.			
Deksametasoon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A isoensüüme sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb tõenäoliselt deksametasooni plasmakontsentratsioon. Deksametasooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Prednisoloon	20 mg	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 28%	↑ 9%
Prednisolooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist. Metaboliit prednisolooni AUC suurenes 37 ja 28%, vastavalt 4 ja 14 päeva pärast ritonaviiri manustamist.				
Kilpnäärme hormoonasendusravi				
Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga. Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.			
ND: Ei ole kindlaks tehtud (<i>not determined</i>). 1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul. 2. Sulfametoksasooli manustati koos trimetoprimiga.				

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

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

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

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

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

Väheste avaldatud andmete alusel on ritonaviiri leitud inimese rinnapiimas.

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

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

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

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

Tabel 6. Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Vere valgeliblede, hemoglobiini ja neutrofiilide hulga langus ja eosinofiilide hulga tõus, trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide hulga tõus
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja näo turse
	Harv	Anafülaksia

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, podagra, turse ja perifeerne turse, dehüdratsioon (mis tavaliselt on seotud seedetrakti sümptomitega)
	Aeg-ajalt	Suhkurtõbi
	Harv	Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia, oraalne ja perifeerne paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia
	Sage	Unetus, ärevus, segasus, tähelepanuhäired, minestus, krambid
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamelihase infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon sh ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne jahtumine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Farüngiit, orofarüngeaalne valu, köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Üla- ja alakõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus (sh elektrolüütide tasakaalu häirega raske kõhulahtisus), oksendamine, düspepsia
	Sage	Isutus, meteorism, haavand suus, seedetrakti veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh ASAT, ALAT, GGT aktiivsuse suurenemine), bilirubiini sisalduse suurenemine (sh ikterus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Kihelus, nahalööve (sh erütematoosne ja makulopapulaarne)
	Sage	Akne
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia ja seljavalu
	Sage	Müosiit, rabdomüolüüs, müalgia, müopaatia, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Uriinikoguse suurenemine, neerukahjustus (nt oliguuria, kreatiniini taseme tõus)
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus
	Teadmata	Nefrolitiaas

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, sh asteenia, nahaõhetus, kuumatunne
	Sage	Palavik, kehakaalu langus
Uuringud	Sage	Amülaasi sisalduse suurenemine, vaba ning üldise türoksiini taseme langus
	Aeg-ajalt	Glükoosi, magneesiumi ja alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Metaboolsed näitajad

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

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

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

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

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

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

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

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

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

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

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

Toimed elektrokardiogrammile

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

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

Resistentsus

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

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

Kliinilise farmakodünaamika andmed

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

Kasutamine täiskasvanutel

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

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

Ritonaviiriga ravimise jätkamist tuleb hinnata viiruskoormuse alusel, sest võib tekkida resistentsus, nagu on kirjeldatud lõigus 4.1.

Kasutamine lastel

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Alltoodud tabelis on esitatud farmakokineetilised parameetrid, mida jälgiti ainult ritonaviiri manustamisel erinevates annustamisskeemides. Ritonaviiri kontsentratsioon vereplasmas on sarnane, kui manustatakse üks 100 mg tablett või üks 100 mg želatiinist pehmekapsel täis kõhuga.

Tabel 7. Ritonaviiri annustamisrežiim

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

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

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

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

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

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

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ritonaviiri korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele (500 mg kaks korda ööpäevas) ja kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega isikutele (400 mg kaks korda ööpäevas) ei erinenud ritonaviiri saadavus pärast annuse normaliseerumist gruppide vahel oluliselt.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Lapsed

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett

Kopovidoon
Sorbitaanlauraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkloriid
Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogoolid
Hüdroksüpropüültselluloos
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Kolloidne veevaba räni
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

HDPE-pudel: pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE-pudel alumiiniumist induktsioontihendiga keeratava polüpropüleenist korgiga ja desikandiga.

Pakendi suurused: 30, 90, 100 ja hulgi pakend, mis sisaldab 90 (3 pudelit, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/Al/PVC-Al blisterpakend, mis sisaldab 30 ja 90 tabletti.

OPA/Al/PVC-Al perforeeritud, üksikannuseline blisterpakend, mis sisaldab 30 × 1, 90 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HDPE-PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Manustada toiduga.
Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

Avamiskuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1242/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/003 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Ritonavir Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Manustada toiduga.

Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1242/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/003 100 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Ritonavir Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI MITMIKPAKENDI KARP (KOOS SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Manustada toiduga.

Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1242/004

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Ritonavir Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI PUDELI SILT (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Manustada toiduga.

Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

Avamiskuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1242/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Manustada toiduga.

Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1242/005 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/006 90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1242/007 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti (üksikannus)

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Ritonavir Mylan

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ritonavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA(TE) NIMI

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ritonavir Mylan 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid ritonaviir (*Ritonavirum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ritonavir Mylan ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ritonavir Mylani võtmist teie või teie lapse poolt

Ritonavir Mylan'it ei tohi võtta

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

- simvastatiin, lovastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
 - neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
 - lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse langetamiseks);
 - alfososiin (kasutatakse suurenenud eesnäärme raviks);
 - fusidiinhape (kasutatakse teatud bakteriaalsete infektsioonide raviks);
 - sildenafil, kui te põete kopsuhaigust, nn pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis teeb hingamise raskeks. Ilma selle haiguseta patsiendid võivad kasutada sildenafili arsti järelvalve all impotentsuse raviks (erektsioonihäired) (vt lõik „**Muud ravimid ja Ritonavir Mylan**“);
 - avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
 - kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on probleeme neerude ja/või maksaga (vt lõik „**Muud ravimid ja Ritonavir Mylan**“);
 - liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad tooted, sest need võivad häirida ritonaviiri toimet. Liht-naistepuna esineb tihti taimsetes preparaatides, mis on käsimüügis.
- * Teie arst võib soovitada teil võtta rifabutiini või vorikonasooli koos ritonaviiri tugevdava (madalama) annusega, kuid ritonaviiri täisannust ei tohi koos nende ravimitega manustada.

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ritonavir Mylan'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

Oluline informatsioon

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

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

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

Rääkige oma arstile, kui teil esineb:

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

Lapsed ja noorukid

Ritonavir Mylan'it ei soovitata kasutada noorematel kui 2-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Ritonavir Mylan

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

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

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

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

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

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

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

- rahustid (nt haloperidool, risperidoon, tioridasiin);
- kolhitsiin, podagra ravim.

On mõningaid ravimeid, mida te ei tohi koos ritonaviiriga üldse kasutada. Need ravimid on loetletud eelpool lõigus 2 „Ärge võtke Ritonavir Mylan’it”.

Ritonavir Mylan koos toidu ja joogiga

Ritonavir Mylan’i tablette peab võtma koos toiduga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, on väga oluline, et te peate enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ritonavir Mylan võib tekitada pearinglust. Kui teil see on, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Ritonavir Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 87,75 mg naatriumi ühes tablettis. See on võrdne 4,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui vajate viis või enam tabletti ööpäevas pikema aja vältel, eriti kui teile on soovitatud madala soola- või naatriumisisaldusega dieeti.

3. Kuidas Ritonavir Mylan’it võtta

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

On oluline, et Ritonavir Mylan’i tabletid neelatakse tervelt ning neid ei närita, murta ega purustata.

Ritonavir Mylan’it soovitatakse manustada järgmistes annustes:

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

Arst annab teile nõu, millist annust võtta.

Lastele, kellel on raskusi tablettide neelamisega, võivad paremini sobida selle ravimi muud ravimvormid.

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

Hoidke alati piisavalt Ritonavir Mylan'i käepärast, et ravim ei lõpeks otsa. Kui te lähete reisile või jääte haiglaravile, kontrollige, et teil on piisavalt Ritonavir Mylan'it kuni uue koguse saamiseni.

Kui te võtate Ritonavir Mylan'it rohkem, kui ette nähtud

Tuimus, kihelus või torkimistunne võivad esineda, kui te olete võtnud liiga palju ritonaviiri. Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem Ritonavir Mylan'it, pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Ritonavir Mylan'it võtta

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

Kui te lõpetate Ritonavir Mylan'i võtmise

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

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

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10st

- allergilised reaktsioonid, sh nahalööbed (võimalikud on punetus, kublad, kihelus), naha ja teiste kudede raske turse
- unehäired (insomnia)
- ärevus
- kolesterooli sisalduse suurenemine
- triglütseriidide taseme tõus
- podagra
- mao veritsus
- maksapõletik ja naha või silmavalgete kollasus
- uriini koguse suurenemine
- neerufunktsiooni langus
- krambihood (tõmbused)
- väike vereliistakute arv
- janu (veetustumine)
- ebanormaalselt vererohke menstruatsioon
- kõhupuhitus
- isukaotus
- haavandid suus
- lihasvalu, lihaste hellus või nõrkus
- palavik
- kaalukaotus
- laboratoorsed analüüsid: muutused vereanalüüsides tulemustes (sh vere keemiline koostis ja vererakkude arv)
- segasus
- keskendumisraskus
- minestamine
- hägune nägemine
- käte ja jalgade turse
- kõrge vererõhk
- madal vererõhk ja minestustunne püstitõusmisel
- käte ja jalgade madal temperatuur
- akne

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100st

- südameatakk
- suhkurtõbi
- neerupuudulikkus

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st

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

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- neerukivid

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

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

Ritonaviiri võtnud patsientidel on kirjeldatud muutusi maksafunktsiooni näitajates, maksapõletikku (hepatiit) ja harvadel juhtudel nahakollasust. Mõnedel patsientidel esines lisaks teisi haigusi ja nad võtsid teisi ravimeid. Maksahaiguse või maksapõletikuga patsientidel võib maksahaigus süveneda.

Teatatud on lihaskahjustustest, lihaste hellusest või nõrkusest, eelkõige kolesteroolitaset alandavate ravimite võtmisel koos retroviirusvastaste ravimitega, sh proteaasi inhibiitorid ja nukleosiidi analoogid. Harvadel juhtudel on lihasekahjustused osutunud tõsiseks (rabortõbi). Teadmata põhjusega või pideva lihaskahjustuse, -helluse, -nõrkuse või -krampide esinemisel lõpetage ravimi võtmine ning

kontakteeruge oma arstiga niipea kui võimalik või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ritonavir Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

HDPE-pudel: pärast esmast avamist kasutada 45 päeva jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ritonavir Mylan sisaldab

- Toimeaine on ritonaviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.
- Teised koostisosad tabletis on: kopovidoon, sorbitaanlauraat, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkloriid, naatriumstearüülfumaraat (vt lõik 2 „Ritonavir Mylan sisaldab naatriumi“).
- Tabletikatte koostis: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogoolid, hüdroksüpropüültselluloos, talk, kollane raudoksiid (E172), kolloidne veevaba ränidioksiid, polüsorbaat 80.

Kuidas Ritonavir Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Ritonavir Mylan'i õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, kapslikujulised, kaksikkumerad, kaldservaga ja nende ühel küljel on pimetrükk „M163“ ning teine külg on sile.

Ritonavir Mylan'i õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval keeratava korgiga plastpudelites, millel on alumiiniumist sulgev pakenditihend ja mis sisaldavad 30, 90 või 100 tabletti, või hulgpakendites, mis sisaldavad 90 tabletti (koosnevad kolmest pudelist, millest iga pudel sisaldab 30 tabletti). Pudelid sisaldavad ka desikanti. Ärge sööge desikanti.

Saadaval ka blisterpakendis, mis sisaldab 30 ja 90 tabletti, ja perforeeritud, üksikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 30 × 1 ja 90 × 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1, Komárom, H 2900
Ungari

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud

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