

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 87,75 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, noin 19,1 mm x 10,2 mm, toisella puolella on merkintä 'M163' ja toinen puoli on tyhjä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HIV-1-infektion hoitoon (aikuisille ja vähintään 2 vuoden ikäisille lapsille).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ritonavir Mylan -valmistetta saavat määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtyneet lääkärit.

#### Annostus

##### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

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

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

##### *Aikuiset*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Lapset ja nuoret*

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

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

Ritonaviiriä ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana, jos potilaalla on dekompensoitua ehtinyt maksasairaus (ks. kohta 4.3). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on stabiili vaikea maksasairaus (Child–Pugh-luokka C) ilman dekompensoitua, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ritonaviiriä farmakokinetiikan tehostajana, sillä samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän pitoisuudet voivat suurentua. Tarkemmat suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana maksan vajaatoimintapotilaille riippuvat siitä, minkä proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Tarkemmat annostusohjeet tälle potilasryhmälle, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

##### *Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena*

##### *Aikuiset*

Ritonaviirin suositusannos on 600 mg (6 tablettia) kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1200 mg vuorokaudessa) suun kautta.

Ritonaviiriannoksen asteittainen suurentaminen hoidon alkuvaiheessa saattaa parantaa siedettävyyttä. Aloitusannos on 300 mg (3 tablettia) kahdesti vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan, ja annosta suurennetaan korkeintaan 14 vuorokauden aikana 100 mg (1 tabletti) kahdesti vuorokaudessa, kunnes annos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta 300 mg kahdesti vuorokaudessa käytetään korkeintaan 3 vuorokauden ajan.

##### *Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Ritonaviirin suositusannos lapsille on 350 mg/m<sup>2</sup> suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Ritonaviirin aloitusannos on 250 mg/m<sup>2</sup>, ja annosta suurennetaan 2–3 päivän välein 50 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä.

Muut lääkkeet/vahvuudet voivat olla soveltuvampia käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Vanhemmille lapsille voi mahdollisesti vaihtaa ylläpitoannoksen tableteiksi muita lääkkeitä käyttäessä.

### Taulukko 1. Jauhe oraalisuspensiota varten -annoksen muuntaminen tablettiannokseksi lapsilla:

Jauhe oraalisuspensiota varten	Tablettiannos
175 mg (2,2 ml) kahdesti vuorokaudessa	200 mg aamulla ja 200 mg illalla
350 mg (4,4 ml) kahdesti vuorokaudessa	400 mg aamulla ja 300 mg illalla
437,5 mg (5,5 ml) kahdesti vuorokaudessa	500 mg aamulla ja 400 mg illalla
525 mg (6,6 ml) kahdesti vuorokaudessa	500 mg aamulla ja 500 mg illalla

Ritonaviiria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta tässä ryhmässä ei ole tietoa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Ritonavir Mylan kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Ritonavir Mylan kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, murtaa eikä murskata.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Ritonaviiria ei pidä käyttää farmakokinetiikan tehostajana eikä antiretroviraalisena aineena, jos potilaalla on dekompensoitunut maksasairaus.

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

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

**Taulukko 2. Ritonaviirin kanssa vasta-aiheet lääkkeineet**

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkkeineet	Perustelu
<b>Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus</b>		
$\alpha_1$ -adrenergisten reseptorien salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksien suureneminen lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näihin lääkkeaineisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden suureneminen voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuuden nousu. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeäuhkaavia reaktioita, mukaan lukien maksatoksisuutta (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuuden suureneminen. Suurentunut tuumorilyysioireyhtymän riski hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien suureneminen lisää rytmihäiriöiden ja muiden näihin lääkkeaineisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuksien suureneminen.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai enemmän) ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet pienenevät ja lääkkeen teho saattaa heiketä (ks. kohta 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien suureneminen lisää näihin lääkkeaineisiin liittyvien vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Kihti-lääkkeet	Kolkisiini	Potentiaalinen vakava ja/tai henkeä uhkaava reaktio potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<b>Lääkeryhmä</b>	<b>Ryhmään kuuluvat lääkkeineet</b>	<b>Perustelu</b>
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin (500 mg kahdesti päivässä) ja rifabutiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemisen ja haittavaikutusten, kuten uveiitin, suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana yhdessä rifabutiinin kanssa on annettu kohdassa 4.5.
Psykoosilääkkeet/ neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden suureneminen voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Klotsapiini, pimotsidi	Plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksien suureneminen lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näihin lääkkeineisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.
	Ketiapiini	Plasman ketiapiinipitoisuuksien suureneminen voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotalkaloidit	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergotalkaloidien pitoisuuksien suureneminen plasmassa johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen, vasospasmi ja iskemia mukaan lukien.
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien suureneminen lisää sisapridiin liittyvien vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Lipidejä muuntavat lääkkeineet		
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien suureneminen lisää myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5-inhibiittori	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuuksien suureneminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilfiili	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään ainoastaan kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafiliin pitoisuuksien suureneminen plasmassa lisää sildenafiliin liittyvien haittatahtumien (mukaan lukien hypotension ja synkopeen) mahdollisuutta. Sildenafiliin samanaikainen käyttö erektiohäiriöpotilaille, ks. kohdat 4.4. ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuuksien suureneminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkkeaineet	Perustelu
Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet	Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami	Plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami- ja fluratsepaamipitoisuuksien sekä suun kautta otettavan midatsolaamin ja triatsolaamin pitoisuuksien suureneminen lisää näihin lääkkeisiin liittyvän voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. (Parenteraalisesti annetun midatsolaamin käyttöä koskeva varoitus, ks. kohta 4.5)
<b>Ritonaviiripitoisuus pienenee</b>		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi pienentää ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää sen kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä, mutta riskiä ei voida täysin sulkea pois. Tartuntojen ehkäisemiseksi on syytä noudattaa kansallisten suositusten mukaisia varotoimia.

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

#### Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana

##### *Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö*

Potilasta on seurattava tavallista tarkemmin, jos ripulia esiintyy. Ritonaviirihoidon aikana esiintyy melko usein ripulia, mikä saattaa heikentää ritonaviirin ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden imeytymistä ja tehoa (heikentyneen hoitomyöntyvyyden vuoksi). Ritonaviirin käyttöön liittyvä vakava ja itsepintainen oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

##### *Hemofilia*

Proteaasineestäjähoitoa saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja mustelmia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasineestäjähoitoa jatkettiin tai aiemmin lopetettu hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee kertoa verenvuodon lisääntymisen mahdollisuudesta.

##### *Paino ja metaboliset parametrit*

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

### *Haimatulehdus*

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

### *Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi ja aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemisen. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Olennaisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet pitää arvioida ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

### *Maksasairaus*

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

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

### *Munuaissairaus*

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

Munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikentymistä, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalisen munuaistiehyen toimintahäiriöitä (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu tenofoviirisoprosiilifumaraatin (DF) kliinisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

### *Osteonekroosi*

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

### *PR-välin piteneminen*

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



## Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

### *Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena*

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

### *PDE5:n estäjät*

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

### *HMG-CoA-reduktaasin estäjät*

HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu paljolti CYP3A-entsyymistä. Ritonaviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei siksi suositella myopatiariskin (esim. rابدomyolyytiriskin) suurenemisen vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä harkittava myös, jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A:n kautta. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneita rosuvastatiinipitoisuuksia on raportoitu ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin kanssa, on käytettävä pienimpiä mahdollisia atorvastatiini- tai rosuvastatiiniannoksia. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole riippuvaista CYP3A-entsyymistä, eikä niillä oletettavasti ole yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

### *Kolkisiini*

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

### *Digoksiini*

Määrättäessä ritonaviiria digoksiinihoitoa saavalle potilaalle on noudatettava erityistä varovaisuutta, koska ritonaviirin ja digoksiinin samanaikainen käyttö oletettavasti suurentaa digoksiinipitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat pienentyä ajan mittaan (ks. kohta 4.5).

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

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

### *Etinyliestradioli*

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

### *Glukokortikoidit*

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

### *Tratsodoni*

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

### *Rivaroksabaani*

Ritonaviiriin käyttöä potilaille, jotka saavat rivaroksabaania, ei suositella verenvuodon riskin suurenemisen vuoksi (ks. kohta 4.5).

### *Riosiguaatti*

Samanaikaista käyttöä ritonaviiriin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa suurentaa riosiguaattialtistusta (ks. kohta 4.5).

### *Vorapaksaari*

Samanaikaista käyttöä ritonaviiriin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa suurentaa vorapaksaarialtistusta (ks. kohta 4.5).

### *Bedakiliini*

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

### *Delamanidi*

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

### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

Pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteaasinestäjien yhteisvaikutusprofiilit ovat riippuvaisia siitä, mitä nimenomaista proteaasinestäjää käytetään.

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

### *Sakinaviiri*

Suurin sallittu ritonaviiriannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurempien ritonaviiriannosten on osoitettu lisäävän haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Sakinaviiriin ja ritonaviiriin samanaikainen käyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiassa diabeettista ketoasidoosia ja maksahäiriöitä, etenkin potilailla, joilla on jo jokin maksasairaus.

Sakinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmää ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä näiden kolmen lääkkeen samanaikaiseen käyttöön liittyy vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasiarvojen nousuna) (ks. kohta 4.5).

### *Tipranaviiri*

Tipranaviirin ja ritonaviirin (200 mg) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kliinistä hepatiittia ja maksan dekompensoitua, mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia. Erityinen tarkkaavaisuus on välttämätöntä, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, sillä näillä potilailla on suurentunut maksatoksisuuden riski.

Ritonaviiria ei tule käyttää annoksina, jotka ovat pienempiä kuin 200 mg kahdesti vuorokaudessa, sillä ne saattavat vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon.

### *Fosamprenaviiri*

Yli 100 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa annetun ritonaviirin ja fosamprenaviirin samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa muuttaa lääkeyhdistelmän turvallisuusprofiilia eikä sitä siksi suositella.

### *Atatsanaviiri*

Yli 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa annetun ritonaviirin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa muuttaa atatsanaviirin turvallisuusprofiilia (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia) eikä sitä siksi suositella. Ainoastaan käytettäessä atatsanaviiria ja ritonaviiria samanaikaisesti efavirentsin kanssa voidaan harkita ritonaviiriannoksen suurentamista 200 mg:aan kerran vuorokaudessa. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja atatsanaviirin valmisteyhteenvedosta.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 87,75 mg natriumia per tabletti joka vastaa 4,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän valmisteen maksimivuorokausiannos sisältää natriumia määrän, joka vastaa 53 % WHO:n suosittelemasta päivittäisestä enimmäissaannista.

Ritonaviirin natriumpitoisuuden katsotaan olevan korkea. Tämä tulee erityisesti ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena

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

Tärkeitä tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, on myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineestäjien valmisteyhteenvedoissa.

### Lääkkeet, jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin

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

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

### Lääkkeet, joihin ritonaviirin käyttö vaikuttaa

Ritonaviirin ja proteaasineestäjien, antiretroviraalisten lääkkeiden, jotka eivät ole proteaasineestäjiä, ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu seuraavissa taulukoissa. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

### **Taulukko 3. Yhteisvaikutukset – Ritonaviiri ja proteaasineestäjät**

<b>Samanaikaisesti annettu lääkeaine</b>	<b>Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)</b>	<b>Ritonaviiri-annos (mg)</b>	<b>Arvioitu lääke</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenaviiri	600 / 12 h	100 / 12 h	Amprenaviiri <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Yhdistelmän 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa turvallisuus ja teho on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Ritonaviiri-annosta ei tule antaa lapsille samanaikaisesti amprenaviiri-annoksen kanssa, koska näiden kahden lääkemuodon sisältämät apuaineet aiheuttavat toksisuusriskin. Lisätietoa, ks. amprenaviirin valmisteyhteenveto.					
Atatsanaviiri	300 / 24 h	100 / 24 h	Atatsanaviiri Atatsanaviiri <sup>1</sup>	↑ 86 % ↑ 2-kertainen	↑ 11-kertainen ↑ 3-7-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin atatsanaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Yhdistelmän 300 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa turvallisuus ja teho aiemmin hoidetuilla potilailla on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Lisätietoa, ks. atatsanaviirin valmisteyhteenveto.					
Darunaviiri	600, kerta-annos	100 / 12 h	Darunaviiri		↑ 14-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin darunaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Darunaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistetaan darunaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Ritonaviiriannoksia > 100 mg kahdesti vuorokaudessa ei ole tutkittu darunaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. darunaviirin valmisteyhteenveto.					
Fosamprenaviiri	700 / 12 h	100 / 12 h	Amprenaviiri	↑ 2,4-kertainen	↑ 11-kertainen
Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta (peräisin fosamprenaviirista), koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Fosamprenaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistetaan fosamprenaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Yhdistelmän 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa turvallisuus ja teho on vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Ritonaviiriannoksia > 100 mg kahdesti vuorokaudessa ei ole tutkittu fosamprenaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. fosamprenaviirin valmisteyhteenveto.					

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C <sub>min</sub>
Indinaviiri	800 / 12 h	100 / 12 h	Indinaviiri <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 / 12 h	400 / 12 h	Indinaviiri <sup>3</sup>	↔	↑ 4-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Tälle lääkeyhdistelmälle ei ole vahvistettu tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia. Ritonaviiriannoksilla > 100 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista. Varovaisuutta on noudatettava, mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuais kivien muodostumisen riski saattaa suurentua.					
Nelfinaviiri	1250 / 12 h	100 / 12 h	Nelfinaviiri	↑ 20–39 %	ND
	750, kerta-annos	500 / 12 h	Nelfinaviiri	↑ 152 %	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Tälle lääkeyhdistelmälle ei ole vahvistettu tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia. Ritonaviiriannoksilla > 100 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista.					
Sakinaviiri	1000 / 12 h	100 / 12 h	Sakinaviiri <sup>4</sup>	↑ 15-kertainen	↑ 5-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
	400 / 12 h	400 / 12 h	Sakinaviiri <sup>4</sup>	↑ 17-kertainen	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Sakinaviiria saa käyttää vain yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen altistus sakinaviirille on samaa luokkaa tai suurempi kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.  Kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin rifampisiin (600 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty samanaikaisesti 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoxisuusriskin vuoksi sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei tule käyttää yhdessä rifampisiin kanssa.  Lisätietoa, ks. sakinaviirin valmisteyhteenveto.					
Tipranaviiri	500 / 12 h	200 / 12 h	Tipranaviiri	↑ 11-kertainen	↑ 29-kertainen
			Ritonaviiri	↓ 40 %	ND
Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A:n toimintaa. Tipranaviiri tulee antaa yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, jotta varmistetaan tipranaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää alle 200 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. tipranaviirin valmisteyhteenveto.					
ND: Ei määritetty. <sup>1</sup> Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa. <sup>2</sup> Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. <sup>3</sup> Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa. <sup>4</sup> Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.					

**Taulukko 4. Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja antiretroviraaliset aineet, jotka eivät ole proteaasineestäjiä**

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiriannos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosiini	200 / 12 h	600 / 12 h, 2 h myöhemmin	Didanosiini	↓ 13 %	↔
Ritonaviiri suositellaan otettaviksi aterian yhteydessä ja didanosiini tyhjään mahaan, annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.					
Delavirdiini	400 / 8 h	600 / 12 h	Delavirdiini <sup>1</sup> Ritonaviiri	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, voidaan harkita ritonaviiriannoksen pienentämistä.					
Efavirentsi	600 / 24 h	500 / 12 h	Efavirentsi Ritonaviiri	↑ 21 % ↑ 17 %	
Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesioita) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksasyymien nousua).					
Maraviroki	100 / 12 h	100 / 12 h	Maraviroki	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuutta, koska se estää CYP3A:n toimintaa. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan altistusta maravirokille. Lisätietoja, ks. maravirokin valmisteyhteenveto.					
Nevirapiini	200 / 12 h	600 / 12 h	Nevirapiini Ritonaviiri	↔ ↔	↔ ↔
Ritonaviirin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö ei aiheuta kliinisesti oleellisia muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.					
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 / 12 h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
Ritonaviirin ja raltegraviirin samanaikainen käyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden pienenemiseen.					
Tsidovudiini	200 / 8 h	300 / 6 h	Tsidovudiini	↓ 25 %	ND
Ritonaviiri saattaa indusoida tsidovudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidovudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.					
ND: Ei määritetty					
<sup>1</sup> Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.					

**Taulukko 5. Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin**

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
<b>α<sub>1</sub>-adrenergisten reseptorien salpaajat</b>				
Alfutsosiini			Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).	

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
<b>Amfetamiinijohdokset</b>				
Amfetamiini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten oletettavasti amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
<b>Kipulääkkeet</b>				
Buprenorfiini	16 / 24 h	100 / 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfiini			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukuronidimetaboliitit			↔	↔
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksien suureneminen plasmassa ei johtanut kliinisesti merkityksellisiin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annosta ei tämän vuoksi tarvitse muuttaa annettaessa näitä kahta samanaikaisesti. Kun ritonaviiria käytetään samanaikaisesti toisen proteaasi-inhibiittorin ja buprenorfiinin kanssa, erityiset annostusohjeet on tarkistettava samanaikaisesti annetun proteaasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.			
Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin anto todennäköisesti suurentaa plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Fentanyyli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten (mukaan lukien hengityslama) huolellista seurantaa suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Metadoni <sup>1</sup>	5, kerta-annos	500 / 12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamista on harkittava ottaen huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.			
Morfiini	Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia, koska se indusoi glukuronidaatiota.			
<b>Angina pectoris -lääkkeet</b>				
Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuus oletettavasti suurenee. Samanaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
<b>Rytmihäiriölääkkeet</b>				
Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi- propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Digoksiini	0,5, kerta-annos laskimoon 0,4, kerta-annos suun kautta	300 / 12 h, 3 vrk 200 / 12 h, 13 vrk	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
<p>Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien suureneminen saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).</p>				
<b>Astmalääkkeet</b>				
Teofylliini <sup>1</sup>	3 mg/kg / 8 h	500 / 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
<p>Samanaikainen ritonaviirihoito voi edellyttää teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n induktion takia.</p>				
<b>Syöpälääkkeet ja kinaasien estäjät</b>				
Afatinibi	20 mg kerta-annos 40 mg kerta-annos 40 mg kerta-annos	200 / 12 h, 1 h ennen 200 / 12 h, samanaikaisesti 200 / 12 h, 6 h myöhemmin	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
<p>Seerumin afatinibipitoisuus saattaa suurentua ritonaviirin aiheuttaman rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) eston ja akuutin P-gp:n eston seurauksena. AUC- ja C<sub>max</sub>-arvojen suureneminen riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenveto). Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>				
Abemasiklibi	<p>Seerumipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.</p> <p>Abemasiklibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvetoon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>			
Apalutamidi	<p>Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.</p> <p>Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.</p>			
Seritinibi	<p>Seerumin seritinibipitoisuus voi suurentua ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos seritinibia annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Katso annoksen sovittamista koskevat suositukset seritinibin valmisteyhteenvetosta. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>			



<b>Samanaikaisesti annettu lääkeaine</b>	<b>Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)</b>	<b>Ritonaviiri-annos (mg)</b>	<b>Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon</b>	<b>Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C<sub>max</sub> -arvoon</b>
Dasatinibi, nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini			Pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua, kun näitä lääkeaineita annetaan samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, jolloin haittavaikutusten ilmaantuvuus saattaa lisääntyä.	
Enkorafenibi			Ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin enkorafenibipitoisuuksia, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.	
Fostamatinibi			Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, kohonnut verenpaine tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.	
Ibrutinibi			Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena, mikä suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.	
Neratinibi			Seerumipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.  Neratinibin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).	
Venetoklaksi			Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa suurentua ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Tämä lisää tuumorilyysioireyhtymän riskiä hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenveto).  Kun venetoklaksiannoksen suurentamisvaihe on ohi ja potilaan vuorokausiannos on vakiintunut, pienennä venetoklaksiannosta ainakin 75 %, jos venetoklaksia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A-estäjän kanssa (annostusohjeet, ks. venetoklaksin valmisteyhteenveto).	

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
<b>Antikoagulantit</b>				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 / 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	CYP3A-entsyymiin ja P-gp:n estyminen suurentaa rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa farmakodynaamisia vaikutuksia, jotka voivat lisätä verenvuodon riskiä. Tämän vuoksi ritonaviirin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.			
Vorapaksaari	Seerumin vorapaksaaripitoisuus voi suurentua ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Vorapaksaarin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenveto).			
Varfariini	5, kerta-annos	400 / 12 h		
S-varfariini			↑ 9 %	↓ 9 %
R-varfariini			↓ 33 %	↔
	CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviirihoiton aikana. R-varfariinipitoisuuksien pieneneminen voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametrien seuranta suositellaan, jos varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa.			
<b>Antikonvulsantit</b>				
Karbamatsepiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan annettaessa karbamatsepiinia samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Natriumvalproaatti, lamotrigiini, fenytoiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri indusoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja terapeuttisen vaikutuksen huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytoiini voi pienentää ritonaviirin pitoisuutta seerumissa.			
<b>Masennuslääkkeet</b>				
Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
Desipramiini	100, kerta-annos	500 / 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	suun kautta 2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C <sub>max</sub> -arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin kanssa.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Tratsodoni	50, kerta-annos	200 / 12 h	↑ 2,4-kertainen	↑ 34 %
Tratsodonihoitoon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.				
<b>Kihti­lääkkeet</b>				
Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuus oletettavasti suurenee, kun kolkisiina käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4 ja P-gp:n estäjä), on raportoitu henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ks. kolkisiinin valmisteyhtenveto.			
<b>Antihistamiinit</b>				
Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien suureneminen saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.			
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se oletettavasti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Infektiolääkkeet</b>				
Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden suureneminen, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini <sup>1</sup>	150 /vrk	500 / 12 h	↑ 4-kertainen	↑ 2,5-kertainen
25-O-desasetyylirifabutiini-metaboliitti			↑ 38-kertainen	↑ 16-kertainen
Rifabutiinin AUC-arvo suurenee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasineestäjien kohdalla, jos proteaasineestäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Katso tarkemmat suositukset kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhtenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.				

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Rifampisiini				
	Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa, vähäiset tiedot viittaavat siihen, että annettaessa suuria ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) samanaikaisesti rifampisiinin kanssa ritonaviirin lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäinen (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Suuriannoksisessa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 / 12 h 200 / 12 h	400 / 12 h 100 / 12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> vorikonatsolipitoisuuksien pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.			
Atovakoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai terapeuttisen vaikutuksen huolellista seurantaa suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Bedakiliini	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittaville annettiin kerta-annos bedakiliinia ja toistuvia annoksia lopinaviiria/ritonaviiria, bedakiliinin AUC-arvo suureni 22 %. Arvon suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista, ja vaikutus saattaa korostua, jos valmistaiden samanaikainen käyttö on pitkäaikaista. Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).			
Klaritromysiini	500 / 12 h	200 8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓ 100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeuttinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Delamanidi	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat 100 mg delamanidia kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, altistus delamanidin DM-6705-metaboliitille suureni 30 %. Jos delamanidin samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa pidetään tarpeellisena, DM-6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenvedo).			
Erytromysiini, itrakonatsoli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja siten todennäköisesti suurentaa plasman erytromysiini- ja itrakonatsolipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Ketokonatsoli	200 päivässä	500 / 12 h	↑ 3,4-kertainen	↑ 55 %
	Ritonaviiri estää ketokonatsolin CYP3A-välitteistä metaboliaa. Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät, joten ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti annetaan antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria.			
Sulfametoksatsoli/Trimetopriimi <sup>2</sup>	800/160, kerta-annos	500 / 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoidon yhteydessä.			
<b>Psykoosilääkkeet/ neuroleptit</b>				
Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.			
Lurasidoni	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuudet oletettavasti suurenevat. Samanaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Ketiapiini	Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, minkä seurauksena ketiapiinin pitoisuudet oletettavasti suurenevat. Ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).			
<b>β2-salpaajat (pitkävaikutteiset)</b>				
Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, minkä seurauksena salmeterolin pitoisuudet plasmassa oletettavasti suurenevat voimakkaasti. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä ei suositella.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
<b>Kalsiumkanavan salpaajat</b>				
Amlodipiini, diltiatseemi, nifedipiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, minkä seurauksena kalsiuminestäjien pitoisuudet plasmassa oletettavasti suurenevät. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Endoteeliantagonistit</b>				
Bosentaani	Bosentaanin vakaan tilan C <sub>max</sub> ja AUC saattavat suurentua, kun bosentaania käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Riosiguaatti	Seerumin riosiguaattipitoisuus voi suurentua ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Riosiguaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto).			
<b>Ergotalkaloidit</b>				
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotalkaloiden pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
<b>Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet</b>				
Sisapridi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
<b>C-hepatiittivirukseen vaikuttavat lääkkeet</b>				
Glekapreviiri/pibrentasviiri	Seerumipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena.  Glekapreviirin/pibrentasviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.			
<b>HCV-proteaasin estäjät</b>				
Simepreviiri	200, kerran päivässä	100 / 12 h	↑ 7,2-kertainen	↑ 4,7-kertainen
Ritonaviiri suurentaa simepreviirin pitoisuutta plasmassa, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Ritonaviirin ja simepreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.				

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
<b>HMG CoA-reduktaasin estäjät</b>				
Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini	CYP3A-metaboliasta voimakkaasti riippuvaisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuudet plasmassa oletettavasti suurenevat voimakkaasti, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat altistaa potilaan myopatialle, esim. rabdomyolyyysille, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia ei ole yhtä riippuvaista CYP3A-entsyymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, rosuvastatiinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on raportoitu suurentuneita rosuvastatiinipitoisuuksia. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin estosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin kanssa, on käytettävä pienimpiä mahdollisia atorvastatiini- tai rosuvastatiiniannoksia. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole riippuvaista CYP3A-entsyymistä, eikä niillä oletettavasti ole yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.			
<b>Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet</b>				
Etinyyliestradioli	50 mikrog, kerta-annos	500 / 12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofiilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).				
<b>Immunosuppressantit</b>				
Siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa siklosporiinin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Lipidejä muuntavat lääkeaineet</b>				
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Ritonaviirin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
<b>Fosfodiesteriinin (PDE5) estäjät</b>				
Avanafiili	50, kerta-annos	600 12 h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
Avanafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).				

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Sildenafilii	100, kerta-annos	500 / 12 h	↑ 11-kertainen	↑ 4-kertainen
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafiliilin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin aikana otettava sildenafiliannos saa missään tilanteessa olla suurempi kuin 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafiliilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).			
Tadalafiili	20, kerta-annos	200 / 12 h	↑ 124 %	↔
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää enintään 10 mg:aan tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).			
	Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhteenvedoon tutustua.			
Vardenafiili	5, kerta-annos	600 / 12 h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
	Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
<b>Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet</b>				
Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami ja fluratsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suurelta osin CYP3A4:n kautta. Midatsolaamin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Ritonaviirin ja bentsodiatsepiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevat merkittävästi. Tästä syystä ritonaviiria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annetun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3), ja ritonaviirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasinäestäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Ritonaviiria saa antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.			
Triatsolaami	0,125 kerta-annos	200, 4 annosta	↑ > 20-kertainen	↑ 87 %
	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			



Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
Petidiini	50 kerta-annos suun kautta	500 / 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidiinimetaboliitti			↑ 47 %	↑ 87 %
	Petidiinin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> , sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet suurenevät. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien suureneminen saattaa lisätä keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.			
Alpratsolaami	1, kerta-annos	200 / 12 h, 2 vrk	↑ 2,5-kertainen	↔
		500 / 12 h, 10 vrk	↓ 12 %	↓ 16 %
	Ritonaviirin käytön aloittaminen estä alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiria oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia havaittu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön ensimmäisinä päivinä ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktiovaikutus kehittyy.			
Buspironi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, mikä oletettavasti suurentaa plasman buspironipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurainta suositellaan, jos buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Unilääke</b>				
Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28 %	↑ 22 %
	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.			
<b>Tupakoinnin lopettaminen</b>				
Bupropioni	150	100 / 12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 / 12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Bupropioni metaboloituu ensisijaisesti CYP2B6:n kautta. Bupropionin ja toistuvien ritonaviiriannosten samanaikainen anto oletettavasti pienentää bupropionin pitoisuuksia. Tämän vaikutuksen on ajateltu johtuvan bupropionin metabolian induktiosta. Koska ritonaviirin on osoitettu estävän myös CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltua annosta ei pidä ylittää. Toisin kuin ritonaviirin pitkäaikaisen käytön yhteydessä, bupropionin ja lyhytaikaisesti käytettyjen pienten ritonaviiriannosten (200 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) välillä ei havaittu merkittäviä yhteisvaikutuksia. Tämä viittaa siihen, että bupropionin pitoisuuden pieneneminen alkaa vasta useita päiviä samanaikaisen ritonaviirihoidon aloituksen jälkeen.			
<b>Steroidit</b>				
Inhaloitava, injektioitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86 %), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiria samanaikaisesti inhaloitavan tai intranasaalisesti annetun flutikasonipropionaatin kanssa. Samankaltaiset vaikutukset ovat mahdollisia myös muiden CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin ja triamsinolonin, käytön yhteydessä. Siksi antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C <sub>max</sub> -arvoon
	tehostajana käytetyn ritonaviirin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi glukokortikoidin lopettamisen yhteydessä annosta voi olla tarpeen pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa.			
Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa plasman deksametasonipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Prednisoloni	20		200 / 12 h ↑ 28 %	↑ 9 %
	Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Prednisolonimetaboliitin AUC-arvo suureni 37 % 4 päivää kestäneen ritonaviirihoidon aikana ja 28 % 14 päivää kestäneen hoidon aikana.			
<b>Kilpirauhashormoni-korvaushoito</b>				
Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokksiinin välillä. Levotyrokksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan ritonaviirihoiton aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.			
	ND: Ei määritetty			
	<sup>1</sup> Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.			
	<sup>2</sup> Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.			

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

Edellä lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi on syytä ottaa huomioon, että koska ritonaviiri sitoutuu laajasti proteiineihin, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden syrjäyttäminen proteiiniinsitoutumiskohdasta saattaa voimistaa terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

#### Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Tärkeitä tietoja lääkeyhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, on myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoissa.

#### *Protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat*

Protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkempia tietoja haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista on samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedossa. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkittävästi ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18 %).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Suuri joukko naisia on altistunut ritonaviirille raskauden aikana (6 100 elävänä syntynyttä lasta). Näistä lapsista 2 800 altistui ritonaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Tiedot on saatu pääasiassa tapauksista, joissa ritonaviiria käytettiin yhdistelmähoidon osana eli terapeuttisia annoksia pienempinä annoksina muiden proteaasimestäjäjen farmakokinetiikan tehostamiseen. Näiden tietojen perusteella ritonaviiri ei lisää synnyntäisten poikkeavuuksien määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ritonaviiria voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeellista.

Ritonaviirilla on haitallisia yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Hoidon aikana on käytettävä vaihtoehtoista tehokasta ja turvallista ehkäisymenetelmää.

### Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen mukaan ritonaviiri erittyy ihmisen rintamaitoon.

Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokittuun imeväiseen tai maidontuotantoon ei ole tietoja. 1) HIV:n tartuntariskin (HIV-negatiivisilla imeväisillä), 2) virusresistenssin kehittymisen (HIV-positiivisilla imeväisillä) ja 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden takia HIV-positiivisten äitien ei missään tapauksessa pidä imettää lapsiaan, jos he käyttävät ritonaviiria.

### Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeet eivät osoita haitallisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, joka on otettava huomioon liikenteessä ja käytettäessä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

#### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, hoitoon liittyvät haittavaikutukset riippuvat siitä, mitä proteaasimestäjää käytetään. Tietoja haittavaikutuksista, ks. kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenveto.

#### *Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena*

### *Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset aikuispotilailla*

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

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviiriin, on ilmoitettu. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden

mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Tapahtumat, joiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu tuntematon, havaittiin markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa.

**Taulukko 6. Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset aikuispotilailla**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleinen	Valkosolumäärän pieneneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia
	Melko harvinainen	Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma, ja kasvojen turvotus
	Harvinainen	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä)
	Melko harvinainen	Diabetes mellitus
	Harvinainen	Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
	Yleinen	Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuus, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Kohonnut verenpaine, hypotensio, mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu (ylä- ja alavatsakipu), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyyttitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
	Yleinen	Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluksitauti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleinen	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)
	Yleinen	Akne
	Harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleinen	Lihastulehdus, rbdomyolyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Munuaiskivitauti
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys, mukaan lukien astenia; punastuminen, kuumuuden tunne
	Yleinen	Kuume, painon lasku
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut amylaasi, vapaan tyroksiinin ja kokonaistyroksiinin (T <sub>4</sub> ) pitoisuuden pieneneminen
	Melko harvinainen	Kohonnut glukoosi, kohonnut magnesium, kohonnut alkalinen fosfataasi

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

## Metaboliset parametrit

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

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista tulehdusreaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi, ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonaviirihoitoa saavilla potilailla, myös potilailla, joille oli kehittynyt hypertriglyseridemia. Myös joitakin kuolemantapauksia on havaittu. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV, on veren triglyseridipitoisuuden suurenemisen sekä pankreatiitin riski (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoido (CART). Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Ritonaviirin turvallisuusprofiili alle 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla on samanlainen kuin aikuisilla.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Tietoa ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä on vähän. Kliinisissä tutkimuksissa yksi potilas otti ritonaviiria 1 500 mg/vrk kahden päivän ajan ja ilmoitti tuntohäiriöstä, jotka hävisivät, kun annosta pienennettiin. Yksi munuaisten vajaatoimintatapaus, johon liittyi eosinofilia, on ilmoitettu.

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

### Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

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

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

### Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 45 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittaus 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurin keskimääräinen (95 %:n luottamusvälin yläraja) ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5,5 (7,6) annoksella 400 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Päivänä 3 mitattu ritonaviiri-altistus oli noin 1,5-kertainen verrattuna annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettuun vakaan tilan altistukseen. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt  $\geq 60$  ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

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

### Resistenssi

Ritonaviiri-resistenttejä HIV-1-kantoja on muodostunut *in vitro*, ja niitä on eristetty terapeutisia ritonaviiriannoksia saaneilta potilailta.

Ritonaviirin antiretroviraalisen vaikutuksen heikkeneminen liittyy pääosin proteaasimutaatioihin V82A/F/T/S ja I84V. Myös muiden proteaasigeenin mutaatioiden kertyminen (myös kohdissa 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) voi vaikuttaa ritonaviiri-resistenssin kehittymiseen. Yleensä ritonaviiri-resistenssiin liittyvien mutaatioiden kertyminen voi risti-resistenssin takia johtaa myös tiettyjen muiden proteaasineistäjien tehon heikkenemiseen. Spesifisiä tietoja proteaasimutaatioista, jotka heikentävät näiden lääkeaineiden aikaansaamaa vastetta, löytyy muiden proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista sekä virallisista päivityksistä.

## Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

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

### *Käyttö aikuisille*

Vuonna 1996 päättynyt kontrolloitu tutkimus, jossa ritonaviiria annettiin add-on-hoitona HIV-1-positiivisille potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet laaja-alaista nukleosidianalogihoitoa ja joiden lähtötason CD4-soluarvo oli  $\leq 100$  solua/mikrol, osoitti kuolleisuuden ja AIDSiin liittyvien tapahtumien vähenevän. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 16 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä  $-0,79 \log_{10}$  (maksimaalinen keskimääräinen lasku oli  $1,29 \log_{10}$ ) ja kontrolliryhmässä  $-0,01 \log_{10}$ . Tässä tutkimuksessa yleisimmin käytetyt nukleosidit olivat tsidovudiini, stavudiini, didanosini ja tsalsitabiini.

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

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

### *Käyttö lapsille*

Vuonna 1998 päättyneessä HIV-positiivisille, kliinisesti stabiileille lapsille tehdyssä avoimessa tutkimuksessa ilmeni merkitsevä ero ( $p = 0,03$ ) määritettävissä RNA-tasoissa kolmoishoidon (ritonaviiri, tsidovudiini ja lamivudiini) eduksi 48 viikon hoidon jälkeen.

Vuonna 2003 päättyneessä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä tai lamivudiinia, sai ritonaviiria 350 tai 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia 160  $\text{mg}/\text{m}^2$  aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia 4  $\text{mg}/\text{kg}$  aina 12 tunnin välein. Hoitoaikkeen mukaisissa analyyseissä (ITT) 72 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA-arvo oli pienentynyt  $\leq 400$  kopiota/ml viikolla 16 ja 36 %:lla potilaista viikolla 104. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 päättyneessä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä eivätkä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, sai ritonaviiria 350 tai 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaikkeen mukaisissa analyyseissä (ITT) plasman HIV-1 RNA-arvo pieneni viikkoon 48 mennessä tasolle  $\leq 400$  kopiota/ml 50 %:lla ritonaviiria annoksena 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  saaneista ja 57 %:lla ritonaviiria annoksena 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  saaneista potilaista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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



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

**Taulukko 7. Ritonaviiriannostus**

	100 mg kerran päivässä	100 mg kahdesti päivässä <sup>1</sup>	200 mg kerran päivässä	200 mg kahdesti päivässä	600 mg kahdesti päivässä
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>min</sub> (mikrog/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 tai 24</sub> (mikrog•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>½</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3–5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Arvot matemaattisina keskiarvoina. Huom: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukossa mainituissa hoito-ohjelmissa aterian jälkeen.

#### *Ruoan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteiden imeytymiseen*

Ruoka vähentää hieman ritonaviiritabletin biologista hyötyosuutta. Yhden 100 mg:n ritonaviiritabletin anto kohtuullisen rasvaisen (857 kcal, 31 % energiasta rasvasta) tai rasvaisen (907 kcal, 52 % energiasta rasvasta) aterian kanssa pienensi ritonaviirin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoja keskimäärin 20–23 %.

#### Jakautuminen

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

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, jossa selvitettiin <sup>14</sup>C-merkityn ritonaviirin jakautumista kudoksiin, suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudos/plasma-suhteeksi noin 1, mikä tarkoittaa, että ritonaviiri jakautuu imukudoksiin. Ritonaviirin kulkeutuminen aivoihin on vähäistä.

#### Biotransformaatio

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

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

#### Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä ritonaviiria, osoittivat ritonaviirin eliminoituvan pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86 % radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatioreitti. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeiden tulosten

kanssa.

### Erityisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja  $C_{max}$  -arvojen välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja. Ritonaviiriin farmakokineettisillä parametreilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ruumiinpainoon eikä kehon rasvattomaan massaan. Ritonaviiriin plasmapitoisuudet 50–70-vuotiailla potilailla, jotka saivat ritonaviiria 100 mg lopinaviiriin kanssa tai suurempina annoksina ilman toista proteaasimestäjää, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Ritonaviiriin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Ritonaviiriin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuma ei oletettavasti muutu munuaisten vajaatoimintapotilailla.

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyissä toistuvan annoksen toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuainen. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä, ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jyrksijöillä ritonaviirilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta koirilla näitä ei ole havaittu. Mikroskooppitutkimuksista saatu näyttö viittaa siihen, että nämä verkkokalvomuutokset saattavat olla fosfolipidoosin aiheuttamia. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ilmennyt näyttöä lääkevalmisteiden aiheuttamista silmämuutoksista ihmisillä. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjaantuivat ritonaviiriin käytön lopettamisen jälkeen. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkityksellisiä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa. Munuaismuutoksia, mukaan lukien tubulaarinen degeneraatio, krooninen tulehdus ja proteinuria, havaittiin rotilla, ja niiden uskotaan johtuvan lajille ominaisesta spontaanista sairaudesta. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia munuaisissa.

Rotilla kehitystoksisuutta (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annoksella. Kaneilla kehitystoksisuus (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmeni emolle toksisella annoksella.

Ritonaviiri ei kuitenkaan ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro*- ja *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuului Amesin takaisinmutaatiotutkimus *S. typhimurium*- ja *E. coli* -bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomipoikkeavuustestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisissa tutkimuksissa hiirillä ja rotilla on havaittu tuumorigeenisuutta, joka on mahdollisesti ominaista näille lajeille, mutta tällä ei katsota olevan vaikutusta ihmisiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletti

Kopovidoni  
Sorbitaanilauraatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Natriumkloridi  
Natriumstearyyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogolit  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.  
HDPE-purkki: Avaamisen jälkeen käytettävä 45 päivän kuluessa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-purkki, jossa on kuivausaine ja polypropeenisoljain ja siinä alumiininen induktiotiiviste.

Pakkauskoot: 30, 90, 100 sekä monipakkaus, jossa 90 (3 purkkia, joissa 30) kalvopäällysteistä tablettia.

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus, jossa 30 tai 90 tablettia.

Repäisylinjoin varustettu yksittäispakattu OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus, jossa 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10 marraskuu 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**  
**MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**HDPE-PURKIN PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Otetaan ruoan kanssa.  
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.  
Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1242/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/002 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/003 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ritonavir Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Otetaan ruoan kanssa.  
Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1242/001 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/002 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/003 100 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ritonavir Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN PURKIN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 90 (3 purkkia, joissa 30) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1242/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ritonavir Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN PURKIN ETIKETTI (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

Avauspäivämäärä: \_\_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/17/1242/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

Tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1242/005 30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/006 90 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/17/1242/007 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)  
EU/1/17/1242/008 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ritonavir Mylan

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ritonaviiri

**2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Ritonavir Mylan 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ritonaviiri

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

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Ritonavir Mylan on ja mihin sitä käytetään**

Ritonavir Mylan sisältää vaikuttavana aineena ritonaviiria. Ritonavir Mylan on proteaasainestäjä, jota käytetään HIV-infektion hoitoon. Ritonaviiria käytetään HIV-infektiohoitoon yhdessä muiden HIV-lääkkeiden (antiretroviraalisten lääkkeiden) kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi sinulle sopivimmasta lääkeyhdistelmästä.

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Ritonavir Mylan -valmistetta**

##### **Älä käytä Ritonavir Mylan -valmistetta**

- jos olet allerginen ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
  - astemitsolia tai terfenadiinia (käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon – näitä lääkkeitä voi olla saatavissa ilman reseptiä);
  - amiodaronia, bepridiiliä, dronedaronia, enkainidia, flekainidia, propafenonia, kinidiiniä (sydämen rytmihäiriöiden hoitoon);
  - dihydroergotamiinia, ergotamiinia (migreenin hoitoon);
  - ergonoviinia, metyyliegonoviinia (liiallisen verenvuodon tyrehtyttämiseen esim. synnytyksen tai raskaudenkeskeytyksen jälkeen);
  - kloratsepaattia, diatsepaamia, estatsolaamia, fluratsepaamia, triatsolaamia tai suun kautta otettavaa midatsolaamia (univaikeuksien hoitoon- ja/tai ahdistuksen lievittämiseen);
  - klotsapiinia, pimotsidia (epänormaalien ajatusten tai tunteiden hoitoon);
  - ketiapiinia (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon);
  - lurasidonia (masennuksen hoitoon);
  - ranolatsiinia (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);

- petidiiniä, piroksikaamia, propoksifeeniä (kivun hoitoon);
  - sisapridia (tiettyjen vatsavaivojen hoitoon);
  - rifabutiinia (tulehdusten ehkäisyyn/hoitoon)\*;
  - vorikonatsolia (sienitulehdusten hoitoon)\*;
  - simvastatiinia, lovastatiinia (veren kolesterolin alentamiseen);
  - neratinibia (käytetään rintasyövän hoitoon)
  - lomitapidia (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
  - alfutsosiinia (eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon);
  - fusidiinihappoa (bakteeri-infektioiden hoitoon);
  - sildenafiliä, jos sinulla on hengitystä vaikeuttava keuhkoverenpainetauti. Potilaat, joilla tätä tautia ei ole, voivat käyttää sildenafiliä impotenssin (erektiohäiriön) hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Mylan**);
  - avanafilia tai vardenafilia (erektiohäiriön hoitoon);
  - kolkisiinia (kihtilääke), jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Mylan**);
  - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä valmisteita, sillä ne saattavat estää ritonaviiria vaikuttamasta toivotulla tavalla. Monet ilman lääkemääräystä saatavat rohdosvalmisteet sisältävät mäkikuismaa.
- \* Lääkäri saattaa päättää, että voit ottaa rifabutiinin ja/tai vorikonatsolin kanssa pienen tehosteannoksen ritonaviiria. Näiden kahden lääkkeen kanssa ei kuitenkaan saa ottaa täyttä ritonaviiriannosta.

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

Tutustu myös kohdassa 'Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Mylan' olevaan luetteloon lääkkeistä, joiden samanaikainen käyttö vaatii erityistä varovaisuutta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Ritonavir Mylan -valmistetta.

#### **Tärkeää tietoa**

- Jos käytät Ritonavir Mylania yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, on tärkeää, että tutustut huolellisesti myös näiden lääkkeiden pakkausselosteisiin. Niissä voi olla lisätietoja muista tilanteista, joissa ritonaviiria ei pidä käyttää. Jos sinulla on kysymyksiä Ritonavir Mylanin (ritonaviirin) tai muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Ritonaviiri ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Ritonaviiria käyttäville potilaille voi edelleen kehittyä HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä infektioita ja muita sairauksia. Siksi on tärkeää, että lääkäri seuraa vointiasi Ritonavir Mylan -hoidon aikana.
- Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

#### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut:**

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

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

### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy:**

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

### **Lapset ja nuoret**

Ritonavir Mylania ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Mylan**

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää lainkaan ritonaviirihoidon aikana. Luettelo näistä lääkkeistä on kohdassa 2 otsikon 'Älä käytä Ritonavir Mylan -valmistetta' alla. On muitakin lääkkeitä, joita saa käyttää vain tietyissä jäljempänä kuvatuissa tilanteissa.

Seuraavat varoitukset koskevat tilannetta, jossa Ritonavir Mylania käytetään täytenä annoksena. Nämä varoitukset saattavat päteä myös silloin, kun Ritonavir Mylania käytetään pienenä annoksena (tehosteannoksena) jonkin muun lääkkeen kanssa.

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

- **Sildenafilfiili tai tadalafili** impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon. Näiden lääkkeiden annosta ja/tai antotiheyttä on ehkä pienennettävä, jotta välttyttäisiin liian matalalta verenpaineelta ja pitkittyneeltä erektiolta. Et saa käyttää sildenafiliä samanaikaisesti Ritonavir Mylanin kanssa, jos sinulla on keuhkoverenpainetauti (ks. myös kohta 2. **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Ritonavir Mylan -valmistetta**). Kerro lääkärillesi, jos käytät tadalafiliä keuhkoverenpainetaudin hoitoon.
- **Kolkisiini** (kihtilääke), sillä ritonaviiri saattaa suurentaa tämän lääkkeen pitoisuuksia veressä. Et saa käyttää kolkisiiniä samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, jos sinulla on munuais- ja/tai maksuongelmia (ks. myös kohta '**Älä käytä Ritonavir Mylan -valmistetta**').
- **Digoksiini** (sydänlääke). Lääkärin on ehkä muutettava digoksiiniannosta ja seurattava tilaasi sydänongelmien varalta, jos käytät samanaikaisesti digoksiiniä ja Ritonavir Mylania.
- Etinyyliestradiolia sisältävät **hormonaaliset ehkäisyvalmisteet**, sillä ritonaviiri saattaa heikentää näiden lääkkeiden tehoa. Kondomin tai jonkin muun ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä suositellaan. Sinulla saattaa myös esiintyä epäsäännöllistä vuotoa, jos käytät tällaisia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.
- **Atorvastatiini tai rosuvastatiini** (kolesterolilääkkeitä), sillä ritonaviiri saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä. Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät mitään kolesterolia alentavia lääkkeitä samanaikaisesti ritonaviirin kanssa (ks. myös edellä kohta '**Älä käytä Ritonavir Mylan -valmistetta**').
- **Steroidit** (esim. deksametasoni, flutikasonipropionaatti, prednisoloni, triamsinoloni), sillä ritonaviiri saattaa suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia veressä, mikä voi aiheuttaa Cushingin oireyhtymän (nk. kuukasvoisuus), sekä vähentää kortisolihormonin eritystä. Lääkärisi saattaa haluta pienentää steroidiannostasi tai seurata vointiasi tavallista tiiviimmin haittavaikutusten varalta.
- **Tratsodoni** (masennuslääke), sillä sen ja ritonaviirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, huimausta, verenpaineen laskua ja pyörtymisen.
- **Rifampisiini** (tuberkuloosin hoitoon) ja **sakinaviiri** (HIV-infektion hoitoon), sillä niiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia maksavaurioita.
- **Bosentaani, riosiguaatti** (kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon), sillä ritonaviiri voi suurentaa tämän lääkkeen pitoisuutta veressä.

On muitakin lääkkeitä, joita ei ehkä voi käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa siksi, että samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tai heikentää näiden lääkkeiden vaikutusta. Joissakin tapauksissa lääkärisi on ehkä tehtävä tiettyjä kokeita, muutettava annostusta tai seurattava vointiasi säännöllisesti. Kerro siis lääkärillesi kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, myös itsehoitolääkkeistä ja rohdosvalmisteista, mutta on erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista:

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



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

Tiettyjä lääkkeitä ei saa käyttää lainkaan ritonaviirihoiton aikana. Luettelo näistä lääkkeistä on kohdassa 2 otsikon 'Älä käytä Ritonavir Mylan -valmistetta' alla.

### **Ritonavir Mylan ruoan ja juoman kanssa**

Ritonavir Mylan -tabletit pitää ottaa ruoan kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

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

Ritonaviiriin (Ritonavir Mylanin vaikuttavan aineen) käytöstä raskauden aikana on paljon tietoa. Odottavat äidit saivat ritonaviiria yleensä ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen pienempinä annoksina (tehosteannoksina) muiden proteaasinäiteiden kanssa. Ritonaviiri ei ilmeisesti suurentanut synnyttäneiden epämuodostumien riskiä normaaliväestöön verrattuna.

Ritonaviiri voi erittyä rintamaitoon. HIV-tartunnan saaneen naisen ei tule imettää, jotta lapsi ei saisi tartuntaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **Ritonavir Mylan sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 87,75 mg natriumia per tabletti. Tämä vastaa 4,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät tätä valmistetta viisi tablettia tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

## **3. Miten Ritonavir Mylan -valmistetta käytetään**

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

On tärkeää, että Ritonavir Mylan -tabletit niellään kokonaisuina ja ettei niitä pureta tai murskata.

Ritonavir Mylanin suositellut annokset ovat:

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

Lääkärisi kertoo sinulle, miten paljon lääkettä sinun tulee ottaa.

Lapsille, joiden on vaikea niellä tabletteja, voi tätä lääkettä olla saatavana muussa, paremmin sopivassa lääke muodossa.

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

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

### **Jos otat enemmän Ritonavir Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohdat ottaa Ritonavir Mylan -valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian. Jos seuraavan annoksen aika on lähellä, ota vain seuraava annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Ritonavir Mylan -valmisteen oton**

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

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

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

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

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sydänkohtaus
- diabetes
- munuaisten vajaatoiminta

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

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

**Tuntematon:** saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet

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

Tyypin A ja B hemofiliaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu lisääntyneitä verenvuototaipumusta tämän lääkkeen tai muiden proteaasineistäjien käytön aikana. Jos sinulla ilmenee tällaista, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

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

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

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

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Ritonavir Mylan -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

HDPE-purkki: Avaamisen jälkeen käytettävä 45 päivän kuluessa.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Ritonavir Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on ritonaviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.
- Tabletin muut aineet ovat: kopovidoni, sorbitaanilauraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, natriumkloridi (ks. kohta 2 ”Ritonavir Mylan sisältää natriumia”), natriumstearyylifumaraatti.
- Tabletin kalvopäällysteen aineosat ovat: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogolit, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, keltainen rautaoksidi (E172) kolloidinen vedetön piidioksidi, polysorbaatti 80.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ritonavir Mylan kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia ja niissä on toisella puolella merkintä ’M163’ ja toinen puoli on tyhjä.

Ritonavir Mylan kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana tablettipurkeissa, joissa on kierrekorkki ja alumiininen tiiviste, ja jotka sisältävät 30, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia, sekä 90 tabletin monipakkauksissa, joissa on kolme 30 tabletin purkkia. Purkit sisältävät myös kuivausaineen. Älä syö kuivausainetta.

Saatavana myös läpipainopakkauksissa, joissa on 30 tai 90 tablettia, ja repäisylinjoin varustetuissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 30 x 1 tai 90 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatris Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

GSP Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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