

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 87,75 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žuta, filmom obložena, bikonveksna tableta u obliku kapsule, s ukošenim rubom, približne veličine 19,1 mm × 10,2 mm, s utisnutom oznakom „M163” na jednoj strani i bez ikakve oznake na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ritonavir je, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, indiciran za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (odraslih i djece u dobi od 2 godine i starije).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ritonavir Mylan moraju davati liječnici iskusni u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

*Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač*

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim inhibitorima proteaza, treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni inhibitor proteaza.

Sljedeći su inhibitori proteaza virusa HIV-1 odobreni za primjenu u kombinaciji s ritonavirom kao farmakokinetičkim pojačivačem u navedenim dozama.

#### *Odrasli*

Amprenavir 600 mg dva puta na dan s ritonavirom 100 mg dva puta na dan.

Atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavirom 100 mg jedanput na dan.

Fosamprenavir 700 mg dva puta na dan s ritonavirom 100 mg dva puta na dan.

Lopinavir u formulaciji s ritonavirom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ili 800 mg/200 mg.

Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonavirom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji su prethodno primali antiretrovirusno liječenje (engl. *antiretroviral treatment*, ART).

Početak liječenja sa sakvinavirom 500 mg dva puta na dan s ritonavirom 100 mg dva puta na dan u prvih 7 dana, zatim sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonavirom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusno liječenje.

Tipranavir 500 mg dva puta na dan s ritonavirom 200 mg dva puta na dan. Tipranavir s ritonavirom se ne smije primjenjivati kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni.

Darunavir 600 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan u bolesnika koji su već primali ART.

Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonaviirom 100 mg jedanput na dan može se primjenjivati kod nekih bolesnika koji su prethodno primali ART. Za više informacija o doziranju jedanput na dan kod bolesnika koji su prethodno primali ART treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.

Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonaviirom 100 mg jedanput na dan bolesnicima koji još nisu primali ART.

#### *Djeca i adolescenti*

Ritonavir se preporučuje za djecu u dobi od 2 godine i stariju. Za ostale preporuke o dozama pročitati uputu o lijeku za druge inhibitore proteaza, odobrene za primjenu u kombinaciji s ritonaviirom.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da se ritonavir prvenstveno metabolizira u jetri, uz oprez se može davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom, ovisno o tome u kombinaciji s kojim se inhibitorom proteaza daje. No budući da je klirens bubrega za ritonavir zanemarlivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Za specifične informacije o doziranju bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za određeni inhibitor proteaza s kojim se ritonavir daje.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3). Budući da nisu provedena ispitivanja farmakokinetike u bolesnika sa stabilnim teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stupanj C) bez dekompenzacije, nužan je oprez kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, jer se mogu povisiti razine istodobno primijenjenog inhibitora proteaza (IP). Specifične preporuke o primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ovise o inhibitoru proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje. Specifične informacije o doziranju toj populaciji bolesnika treba potražiti u sažetku za IP s kojim se ritonavir daje.

#### *Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek*

##### *Odrasli*

Preporučena doza ritonavira je 600 mg (šest tableta) dva puta na dan kroz usta (ukupno 1200 mg na dan).

Podnošenje lijeka može se olakšati postupnim povećavanjem doze ritonavira na početku liječenja. Liječenje treba početi dozom od 300 mg (tri tablete) dva puta na dan tijekom tri dana, a potom dozu tijekom razdoblja ne dužeg od 14 dana povećavati za po 100 mg (jedna tableta) dva puta na dan sve do 600 mg dva puta na dan. Bolesnika se na dozi od 300 mg na dan ne smije ostaviti duže od tri dana.

##### *Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 godine i stariji)*

Preporučena doza ritonavira u djece je 350 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan kroz usta, a doza ne smije premašiti 600 mg dva puta na dan. Liječenje treba početi dozom ritonavira od 250 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan i povećavati je u razmacima od 2 do 3 dana za po 50 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan.

Drugi farmaceutski oblici/jačine mogu biti prikladniji za primjenu u ovoj populaciji.

U starije se djece može pokazati prikladnim da se drugi farmaceutski oblici nakon prelaska na dozu održavanja zamijene tabletama.

**Tablica 1. Preračunavanje doze pri prelasku s praška za oralnu suspenziju na tablete u djece**

<b>Doza praška za oralnu suspenziju</b>	<b>Doza tableta</b>
175 mg (2,2 ml) dva puta na dan	200 mg ujutro i 200 mg navečer
350 mg (4,4 ml) dva puta na dan	400 mg ujutro i 300 mg navečer
437,5 mg (5,5 ml) dva puta na dan	500 mg ujutro i 400 mg navečer
525 mg (6,6 ml) dva puta na dan	500 mg ujutro i 500 mg navečer

Ritonavir se ne preporučuje djeci mlađoj od 2 godine jer nema podataka o sigurnosti primjene ni o djelotvornosti.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Farmakokinetički podaci pokazuju da ne treba prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Za sada nema podataka specifičnih za tu populaciju bolesnika te se ne mogu dati ni specifične preporuke o dozama. Klirens bubrega za ritonavir je zanemarivo malen te se ne očekuje smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Budući da se ritonavir velikim dijelom veže na proteine, nije vjerojatno da bi se u znatnijem opsegu mogao ukloniti hemodijalizom ni peritonealnom dijalizom.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ritonavir se primarno metabolizira u jetri te putem nje i eliminira. Farmakokinetički podaci upućuju na to da dozu ne treba prilagođavati bolesnicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2). Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s jako oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost ritonavira u djece u dobi manjoj od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

Ritonavir Mylan filmom obložene tablete primjenjuju se peroralno i trebaju se uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

Ritonavir Mylan filmom obložene tablete moraju se progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Za kontraindikacije u slučajevima kada se ritonavir daje kao pojačivač farmakokinetike drugih inhibitora proteaza vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za IP koji se daje s ritonaviirom.

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač ni kao antiretrovirusni lijek bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je ritonavir snažan inhibitor biotransformacija posredovanih CYP3A i CYP2D6. U nastavku su navedeni lijekovi koji su kontraindicirani u kombinaciji s ritonaviirom i, ako drugačije nije navedeno, kontraindikacija se temelji na sposobnosti ritonavira da inhibira metabolizam lijeka s kojim se istodobno daje, zbog čega bi se povećala izloženost tom istodobno primijenjenom lijeku i povećao rizik od klinički značajnih štetnih događaja.

Utjecaj ritonavira na enzimsku aktivnost može ovisiti o dozi. Kontraindikacije za primjenu nekih lijekova mogu biti značajnije ako se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek nego ako se daje kao farmakokinetički pojačivač (npr. s rifabutinom i s vorikonazolom):

**Tablica 2. Lijekovi koji su kontraindicirani za primjenu s ritonaviro**

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Razlog
<b>Razine istodobno primijenjenog lijeka se povisuju ili snižavaju</b>		
Antagonisti $\alpha_1$ -adrenoreceptora	Alfuzosin	Povećane koncentracije alfuzosina u plazmi, što može izazvati jaku hipotenziju (vidjeti dio 4.5).
Analgetici	Petidin, piroksikam, propoksifen	Povećane koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljne depresije dišnog sustava, hematoloških poremećaja i od ostalih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antianginici	Ranolazin	Povećane koncentracije ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povećane koncentracije neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povećane koncentracije venetoklaksa u plazmi. Povećan rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja titracije doze (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Povećane koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina u plazmi. Time se povećava rizik od aritmija i od ostalih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povećane koncentracije fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi.
Antimikotici	Vorikonazol	Primjena ritonavira (400 mg dva puta na dan ili više) istodobno s vorikonazolom je kontraindicirana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola u plazmi i mogućeg izostanka njegova djelovanja (vidjeti dio 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povećane koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekovima.
Lijekovi za giht	Kolhicin	Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

<b>Skupina lijekova</b>	<b>Lijek unutar skupine</b>	<b>Razlog</b>
Antituberkulotici	Rifabutin	Pri istodobnoj primjeni ritonavira (500 mg dva puta na dan) doziranog kao antiretrovirusnog lijeka i rifabutina povećavaju se serumske koncentracije rifabutina, a time i rizik od nuspojava, uključujući uveitis (vidjeti dio 4.4). Preporuke o primjeni ritonavira kada se dozira kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s rifabutinom navedene su u dijelu 4.5.
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povećane koncentracije lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Klozapin, pimoziid	Povećane koncentracije klozapina i pimozida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja ili od ostalih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapiinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Derivati ergota	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povećane koncentracije derivata ergota u plazmi, što dovodi do akutne toksičnosti ergota, uključujući spazam krvnih žila i ishemiju.
GI propulzivi	Cisaprid	Povećane koncentracije cisaprida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekom.
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reductaze	Lovastatin, simvastatin	Povećane koncentracije lovastatina i simvastatina u plazmi; time se povećava rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP)	Lomitapid	Povećane koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Razlog
Inhibitor PDE5	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran samo kada se koristi u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH). Povećane koncentracije sildenafilu u plazmi. Time se povećava rizik od nuspojava povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Za istodobnu primjenu sildenafilu bolesnicima s erektilnom disfunkcijom vidjeti dio 4.4 i dio 4.5.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam	Povećane koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time se povećava rizik od ekstremne sedacije i depresije dišnog sustava izazvane tim lijekovima. (Za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5).
<b>Snižava se razina lijeka koji sadržava ritonavir</b>		
Biljni pripravci	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu ( <i>Hypericum perforatum</i> ), zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i slabijih kliničkih učinaka ritonavira (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ritonavir nije lijek za izlječenje infekcije virusom HIV-1 ni AIDS-a. Bolesnici koji primaju ritonavir ili bilo koji drugi antiretrovirusni lijek mogu i dalje biti skloni pojavi različitih oportunističkih infekcija i ostalih komplikacija koje prate infekciju virusom HIV-1.

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim IP-ovima, treba se potanko upoznati sa svim upozorenjima i mjerama opreza koje se odnose na taj IP te stoga treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj IP.

##### Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač

##### *Bolesnici s kroničnim proljevom ili s malapsorpcijom*

Pojavi li se proljev, preporučuje se osobito pažljivo praćenje. Razmjerno velika učestalost proljeva tijekom liječenja ritonavirovom može smanjiti apsorpciju i djelotvornost ritonavira i drugih lijekova koji se istodobno daju (zbog slabije suradljivosti). Ozbiljno i ustrajno povraćanje i/ili proljev, povezani s primjenom ritonavira, mogu oslabiti i funkciju bubrega. Savjetuje se praćenje bubrežne funkcije u bolesnika u kojih je ona oslabljena.

##### *Hemofilija*

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaza bilo je prijava pojačanog krvarenja, uključujući spontane kožne hematome i hemartroze. Neki su bolesnici dodatno primali faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaza nije se prekidalo, ili je ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Uzročno-posljedična veza je potvrđena, premda mehanizam djelovanja nije jasan. Stoga bolesnike s hemofilijom treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

##### *Tjelesna težina i metabolički parametri*

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide,

u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za dobivanje na tjelesnoj težini nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

#### *Pankreatitis*

Prisutnost pankreatitisa treba razmotriti ako se jave klinički simptomi (mučnina, povraćanje, bol u abdomenu) ili nalazi laboratorijskih pretraga koji odstupaju od normalnih vrijednosti (npr. povišena vrijednost serumske lipaze ili amilaze) koji upućuju na pankreatitis. Bolesnike u kojih se jave ti znaci ili simptomi treba obraditi, a ako se postavi dijagnoza pankreatitisa, liječenje ritonaviroom treba obustaviti (vidjeti dio 4.8).

#### *Upalni sindrom imunološke rekonstitucije*

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) može se javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. Te se reakcije obično javljaju unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Svaki simptom upale treba evaluirati i, ako je potrebno, liječiti.

Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u sklopu imunološke rekonstitucije; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja koje može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja.

#### *Bolest jetre*

Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji primaju kombinirano antiretrovirusno liječenje izloženi su većem riziku od teških hepatičnih nuspojava i onih s potencijalno smrtnim ishodom. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za hepatitis B ili C, potrebno je pročitati mjerodavne informacije o lijeku za te lijekove.

U bolesnika s već prisutnom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, povećana je učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Bude li znakova pogoršanja bolesti jetre u takvih bolesnika, valja razmotriti prekid ili obustavu liječenja.

#### *Bolest bubrega*

Budući da je klirens bubrega za ritonavir zanemarivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti i dio 4.2).

Zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišene razine kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) zabilježeni su u kliničkoj praksi prilikom primjene tenofovirdizoproksilfumarata (DF) (vidjeti dio 4.8).

#### *Osteonekroza*

Premda se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili onih na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Bolesnike treba upozoriti da potraže liječničku pomoć javi li se osjetljivost ili bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

#### *Produženje PR-interval*

Pokazalo se da ritonavir uzrokuje umjereno asimptomatsko produženje PR-interval



koji su primali lijekove za koje se zna da produžuju PR-interval (npr. verapamil ili atazanavir), a primali su ritonavir. Tim bolesnicima ritonavir treba davati oprezno (vidjeti dio 5.1).

### Interakcije s ostalim lijekovima

#### *Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek*

Niže navedena upozorenja i mjere opreza valja razmotriti kada se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek. Ta upozorenja i mjere opreza ne moraju vrijediti ako se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač u dozama od 100 mg i 200 mg. Kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, potrebno je uzeti u obzir sva upozorenja i mjere opreza za određeni IP, stoga se mora uzeti u obzir dio 4.4 njihovog sažetka opisa svojstava lijeka da se vidi vrijede li niže navedene informacije.

#### *Inhibitori PDE5*

Poseban je oprez nužan pri propisivanju sildenafilila ili tadalafilila za liječenje erektilne disfunkcije bolesnicima koji primaju ritonavir. Pri primjeni ritonavira istodobno s tim lijekovima očekuje se značajan porast njihovih koncentracija što za posljedicu može imati pridružene nuspojave poput hipotenzije i produžene erekcije (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila s ritonavirirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom kontraindicirana je primjena sildenafilila istodobno s ritonavirirom (vidjeti dio 4.3).

#### *Inhibitori HMG-CoA reduktaze*

Metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina i lovastatina vrlo je ovisan o CYP3A te se stoga primjena ritonavira istodobno sa simvastatinom ili lovastatinom ne preporučuje zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Također je nužan oprez, te treba razmotriti i smanjivanje doze ako se ritonavir daje istodobno s atorvastatinom, koji se u manjoj mjeri metabolizira putem CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o CYP3A, prijavljen je porast izloženosti rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavirirom. Mehanizam te interakcije nije jasan, no postoji mogućnost da je rezultat inhibicije prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavirirom kao farmakokinetičkim pojačivačem ili kao s antiretrovirusnim lijekom, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o CYP3A te se ne očekuje interakcija s ritonavirirom. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

#### *Kolhicin*

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i interakcije sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### *Digoksin*

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju digoksin, jer se pri istodobnoj primjeni ritonavira i digoksina očekuje porast razina digoksina. Povišene razine digoksina mogu se s vremenom sniziti (vidjeti dio 4.5).

Kada se ritonavir uvodi bolesnicima koji već uzimaju digoksin, dozu digoksina treba smanjiti na polovinu uobičajene, a bolesnike treba pratiti pažljivije nego inače nekoliko tjedana nakon početka istodobne primjene ritonavira i digoksina.

Kada se digoksin uvodi bolesnicima koji već uzimaju ritonavir, digoksin treba uvoditi postupnije nego inače. Razine digoksina treba tijekom tog razdoblja provjeravati češće nego inače, a dozu prilagođavati prema potrebi, ovisno o kliničkom i elektrokardiografskom nalazu te o nalazima razina digoksina.

#### *Etinilestradiol*

Pri primjeni ritonavira u terapijskim ili malim dozama treba razmotriti korištenje mehaničkih i ostalih nehormonskih metoda kontracepcije jer bi ritonavir vjerojatno oslabio učinak etinilestradiola i promijenio profil uterineg krvarenja kada bi se uzimao istodobno s kontraceptivima koji sadržavaju estradiol.

### *Glukokortikoidi*

Istodobna primjena ritonavira s flutikazonom ili ostalim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 se ne preporučuje, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5).

### *Trazodon*

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju trazodon. Trazodon je supstrat CYP3A4 i očekuje se da će istodobna primjena ritonavira povisiti razine trazodona. U ispitivanjima interakcija pri primjeni jednokratnih doza zdravim dobrovoljcima uočene su nuspojave poput mučnine, omaglice, hipotenzije i sinkope (vidjeti dio 4.5).

### *Rivaroksaban*

Ne preporučuje se primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban zbog rizika od pojačanog krvarenja (vidjeti dio 4.5).

### *Riocigvat*

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti riocigvatu (vidjeti dio 4.5).

### *Vorapaksar*

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti vorapaksaru (vidjeti dio 4.5).

### *Bedakilin*

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povisiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s ritonavirirom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

### *Delamanid*

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (ritonavirirom) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

### *Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač*

Profil interakcija inhibitora HIV-proteaza, kada se daju istodobno s ritonavirirom u malim dozama, ovisi o određenom inhibitoru proteaza koji se daje.

Za opis mehanizama i mogućih mehanizama koji doprinose profilu interakcija IP-ova, vidjeti dio 4.5. Također je potrebno pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeni IP čija se farmakokinetika pospješuje.

### *Sakvinavir*

Ritonavir se ne smije davati u dozama većima od 100 mg dva puta na dan. Pokazalo se da su veće doze povezane s povećanom učestalošću nuspojava. Pri primjeni ritonavira istodobno sa sakvinavirirom javile su se teške nuspojave, poglavito dijabetička ketoacidoza i poremećaji jetre, osobito u bolesnika s već prisutnom bolešću jetre.

Sakvinavir/ritonavir se ne smiju davati istodobno s rifampicinom zbog rizika od teške hepatotoksičnosti (koja se očituje porastom vrijednosti jetrenih transaminaza) ako se ta tri lijeka daju istodobno (vidjeti dio 4.5).

### *Tipranavir*

Kod istodobne primjene tipranavira s 200 mg ritonavira bilo je prijava slučajeva hepatitisa i dekompenzacije jetre, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Poseban je nadzor nužan u bolesnika s istodobnim kroničnim infekcijama hepatitisom B ili C jer je u njih povećan rizik od hepatotoksičnosti.

Ritonavir se ne smije davati u dozama manjim od 200 mg dva puta na dan jer to može narušiti profil djelotvornosti primijenjene kombinacije.

### *Fosamprenavir*

Primjena fosamprenavira istodobno s ritonavirrom u dozama većim od većim od 100 mg dva puta na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil te kombinacije i stoga se ne preporučuje.

### *Atazanavir*

Primjena atazanavira istodobno s ritonavirrom u dozama većim od 100 mg jedanput na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) i stoga se ne preporučuje. Povećanje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan može se razmotriti samo ako se uz atazanavir i ritonavir istodobno daje i efavirenz. U tom se slučaju preporučuje pažljivo kliničko praćenje. Za ostale detalje potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za atazanavir.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 87,75 mg natrija po tableti, što odgovara 4,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza ovog lijeka iznosi 53% maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO-a.

Smatra se da ritonavir ima visoki sadržaj natrija. To je posebno potrebno uzeti u obzir za one koji su na prehrani s niskim udjelom natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir ima visok afinitet za nekoliko izoformi citokroma P450 (CYP) i može inhibirati oksidaciju ovim slijedom prema jačini: CYP3A4 > CYP2D6. Pri istodobnoj primjeni ritonavira s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 mogu se povećati plazmatske koncentracije drugog lijeka i time povećati ili produžiti njegovi terapijski učinci, ali i nuspojave. Pri istodobnoj primjeni s nekim lijekovima (npr. alprazolamom), inhibicijski učinci ritonavira na CYP3A4 mogu s vremenom oslabiti. Ritonavir ima i visok afinitet za P-glikoprotein i može ga inhibirati. Inhibicijski učinak ritonavira (sa ili bez drugih inhibitora proteaza) na aktivnost P-gp-a može s vremenom oslabiti (npr. u slučaju digoksina i feksofenadina – vidjeti tablicu „Učinci ritonavira na lijekove koji nisu antiretroviroci” u nastavku teksta). Ritonavir može inducirati glukuronidaciju i oksidaciju putem CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 i tako pojačati biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju tim metaboličkim putovima, zbog čega se može smanjiti sistemska izloženost tim lijekovima te time smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Važne informacije o interakcijama s drugim lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač nalaze se i u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni inhibitor proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje.

### Lijekovi koji utječu na razine ritonavira

Serumske razine ritonavira mogu se sniziti pri njegovoj istodobnoj primjeni s biljnim pripravcima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*). To se događa zato što gospina trava inducira enzime koji metaboliziraju lijek. Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu ne smiju se koristiti u kombinaciji s ritonaviirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, njenu primjenu trebalo bi obustaviti i, ako je moguće, provjeriti broj kopija virusa. Nakon prekida uzimanja gospine trave, razine ritonavira mogu se povisiti pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu. Inducirajući učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prekida uzimanja gospine trave (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena nekih lijekova (npr. delavirdina, efavirenza, fenitoina i rifampicina) može utjecati na serumske razine ritonavira. Te su interakcije navedene u tablicama o interakcijama lijekova u nastavku.

### Lijekovi na koje utječe primjena ritonavira

U tablicama niže navedene su interakcije ritonavira i inhibitora proteaza, antiretrovirotika koji nisu inhibitori proteaza, i lijekova koji nisu antiretroviroci. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

**Tablica 3. Interakcije lijekova – ritonavir s inhibitorima proteaza**

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost amprenavira u dozi od 600 mg dva puta na dan s ritonaviirom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Oralna otopina ritonavira ne smije se davati djeci istodobno s oralnom otopinom amprenavira zbog rizika od toksičnosti izazvane pomoćnim tvarima u dvjema formulacijama. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za amprenavir.					
Atazanavir	300 svakih 24 h	100 svakih 24 h	Atazanavir Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 86% ↑ 2 puta	↑ 11 puta ↑ 3 – 7 puta
Ritonavir povisuje serumske razine atazanavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost atazanavira u dozi od 300 mg jedanput na dan s ritonaviirom u dozi od 100 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika koji su već primali terapiju. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za atazanavir.					
Darunavir	600, jednokratno	100 svakih 12 h	Darunavir	↑ 14 puta	
Ritonavir povisuje serumske razine darunavira zbog inhibicije CYP3A. Darunavir se mora davati s ritonaviirom da bi se osigurao terapijski učinak. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s darunaviirom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za darunavir.					
Fosamprenavir	700 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Amprenavir	↑ 2,4 puta	↑ 11 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira (iz fosamprenavira) zbog inhibicije CYP3A4. Fosamprenavir se mora davati s ritonaviirom da bi se osigurao terapijski učinak. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost fosamprenavira u dozi od 700 mg dva puta na dan s ritonaviirom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s fosamprenaviirom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za fosamprenavir.					

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C <sub>min</sub>
Indinavir	800 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178%	NO
	400 svakih 12 h	400 svakih 12 h	Ritonavir	↑ 72%	NO
			Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4 puta
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir povisuje serumske razine indinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu još definirane. Minimalni korisni učinak pospješenja farmakokinetike ritonavirirom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan. U slučajevima istodobne primjene ritonavira (100 mg dva puta na dan) i indinavira (800 mg dva puta na dan) savjetuje se oprez zbog mogućeg povećanog rizika od nefrolitijaze.					
Nelfinavir	1250 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Nelfinavir	↑ 20 do 39%	NO
	750, jednokratno	500 svakih 12 h	Nelfinavir	↑ 152%	NO
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir povisuje serumske razine nelfinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu definirane. Minimalni korisni učinak pospješenja farmakokinetike ritonavirirom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan.					
Sakvinavir	1000 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Sakvinavir <sup>4</sup>	↑ 15 puta	↑ 5 puta
	400 svakih 12 h	400 svakih 12 h	Ritonavir	↔	↔
			Sakvinavir <sup>4</sup>	↑ 17 puta	NO
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir povisuje serumske razine sakvinavira zbog inhibicije CYP3A4. Sakvinavir treba davati samo u kombinaciji s ritonavirirom. Ritonavir 100 mg dva puta na dan sa sakvinavirirom 1000 mg dva puta na dan osigurava sistemsku izloženost sakvinavirirom tijekom 24 sata sličnu ili veću od one koja se postiže sakvinavirirom u dozi od 1200 mg triput na dan bez ritonavira.					
U kliničkom ispitivanju interakcija rifampicina 600 mg jedanput na dan i sakvinavira 1000 mg s ritonavirirom 100 mg dva puta na dan u zdravih dobrovoljaca uočena je teška hepatocelularna toksičnost s porastom vrijednosti transaminaza do > 20 puta iznad gornje granice normale nakon 1 – 5 dana od početka istodobne primjene. Zbog rizika od teške hepatotoksičnosti, kombinacija sakvinavir/ritonavir ne smije se davati zajedno s rifampicinom.					
Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za sakvinavir.					
Tipranavir	500 svakih 12 h	200 svakih 12 h	Tipranavir	↑ 11 puta	↑ 29 puta
			Ritonavir	↓ 40%	NO
Ritonavir povisuje serumske razine tipranavira zbog inhibicije CYP3A. Da bi se osigurao terapijski učinak, tipranavir se mora davati s malim dozama ritonavira. Tipranavir se ne smije koristiti s dozama ritonavira manjima od 200 mg dva puta na dan jer to može utjecati na djelotvornost kombinacije. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za tipranavir.					

NO: nije određivano.

- <sup>1</sup> Zasniva se na usporedbi unakrsnog ispitivanja s 400 mg atazanavira jedanput na dan, u monoterapiji.
- <sup>2</sup> Zasniva se na usporedbi unakrsnog ispitivanja s 1200 mg amprenavira dva puta na dan, u monoterapiji.
- <sup>3</sup> Zasniva se na usporedbi unakrsnog ispitivanja s 800 mg indinavira triput na dan, u monoterapiji.
- <sup>4</sup> Zasniva se na usporedbi unakrsnog ispitivanja sa 600 mg sakvinavira triput na dan, u monoterapiji.

**Tablica 4. Interakcije lijekova – ritonavir s antiretroviroticima koji nisu inhibitori proteaza**

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C <sub>min</sub>
Didanozin	200 svakih 12 h	600 svakih 12 h 2 h kasnije	Didanozin	↓ 13%	↔
<p>Budući da se preporučuje uzimanje ritonavira s hranom, a didanozin se mora uzimati na prazan želudac, između uzimanja dvaju lijekova treba načiniti razmak od 2,5 sata. Promjene doza ne bi trebale biti nužne.</p>					
Delavirdin	400 svakih 8 h	600 svakih 12 h	Delavirdin <sup>1</sup> Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
<p>Na temelju usporedbe s povijesnim podacima, čini se da ritonavir ne utječe na farmakokinetiku delavirdina. Pri primjeni u kombinaciji s delavirdinom, možda će trebati razmotriti smanjenje doze ritonavira.</p>					
Efavirenz	600 svakih 24 h	500 svakih 12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
<p>Zamijećena je veća učestalost nuspojava (npr. omaglica, mučnina, parestezija) i odstupanja laboratorijskih nalaza (porast vrijednosti jetrenih enzima) kada se efavirenz davao istodobno s ritonavikom kao antiretrovirusnim lijekom.</p>					
Maravirok	100 svakih 12 h	100 svakih 12 h	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
<p>Ritonavir povisuje serumske razine maraviroka zbog inhibicije CYP3A. Maravirok se može davati s ritonavikom, da se poveća izloženost maraviroku. Za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.</p>					
Nevirapin	200 svakih 12 h	600 svakih 12 h	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
<p>Primjena ritonavira istodobno s nevirapinom ne uzrokuje klinički značajne promjene farmakokinetike ni nevirapina ni ritonavira.</p>					
Raltegravir	400 jednokratno	100 svakih 12 h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
<p>Istodobna primjena ritonavira i raltegravira dovodi do blagog sniženja razina raltegravira.</p>					
Zidovudin	200 svakih 8 h	300 svakih 6 h	Zidovudin	↓ 25%	NO
<p>Ritonavir može inducirati glukuronidaciju zidovudina, što za posljedicu ima blago sniženje razina zidovudina. Promjene doza ne bi trebale biti nužne.</p>					
<p>NO: nije određivano.</p>					
<p><sup>1</sup> Zasniiva se na usporedbi paralelnih skupina.</p>					

**Tablica 5. Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici**

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Antagonist alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptora</b>				
Alfuzosin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije alfuzosina te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
<b>Derivati amfetamina</b>				
Amfetamin	Ritonavir primijenjen kao antiretrovirusni lijek vjerojatno će inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija amfetamina i njegovih derivata. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Analgetici</b>				
Buprenorfin	16 svakih 24 h	100 svakih 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidni metaboliti			↔	↔
	Porast razina buprenorfina i njegovog djelatnog metabolita u plazmi nije uzrokovao klinički značajne farmakodinamičke promjene u populaciji bolesnika koji su podnosili opioide. Stoga možda nije nužno prilagođavanje doze ni buprenorfina ni ritonavira kada se ta dva lijeka daju istodobno. Kada se ritonavir daje u kombinaciji s drugim inhibitorom proteaza i buprenorfinom, specifične informacije o doziranju treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za drugi inhibitor proteaza.			
Petidin, piroksikam, propoksifen	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
Fentanil	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije fentanila u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka (uključujući depresiju disanja) i mogućih nuspojava kada se fentanil daje istodobno s ritonavikom.			
Metadon <sup>1</sup>	5, jednokratna doza	500 svakih 12 h,	↓ 36%	↓ 38%
	Zbog indukcije glukuronidacije, može biti potrebno povećati dozu metadona kada se daje istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Dozu treba prilagođavati na temelju bolesnikova kliničkog odgovora na primjenu metadona.			
Morfin	Razine morfina mogu se sniziti zbog indukcije glukuronidacije pri istodobnoj primjeni ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača.			
<b>Antianginici</b>				
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom očekuje se povećanje koncentracija ranolazina. Istodobna primjena s ranolazinom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3).			
<b>Antiaritmici</b>				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno povećava koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina u plazmi te je stoga je <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
Digoksin	0,5 jednokratne i.v. doze	300 svakih 12 h, 3 dana	↑ 86%	NO
	0,4 jednokratne oralne doze	200 svakih 12 h, 13 dana	↑ 22%	↔
	Ta je interakcija možda posljedica modifikacije istjecanja digoksina posredovanog P-glikoproteinom pod utjecajem ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Povišene razine digoksina uočene u bolesnika koji primaju ritonavir mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti (vidjeti dio 4.4).			
<b>Antiastmatici</b>				
Teofilin <sup>1</sup>	3 mg/kg svakih 8 h	500 svakih 12 h	↓ 43%	↓ 32%
	Zbog indukcije CYP1A2 može biti potrebno povećanje doze teofilina kada ga se daje istodobno s ritonavikom.			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze</b>				
Afatinib	20 mg, jednokratna doza	200 svakih 12 h/1 h prije	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, jednokratna doza	200 svakih 12 h/istodobna primjena	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, jednokratna doza	200 svakih 12 h/6 h kasnije	↑ 11%	↑ 5%
	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i> , BCRP) i akutne inhibicije P-gp-a uslijed djelovanja ritonavira. Opseg povećanja AUC-a i vrijednosti C <sub>max</sub> ovisi o vremenu primjene ritonavira. Potreban je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s ritonaviirom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib). Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.			
Abemaciclib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.			
	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i ritonavira. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.			
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti ritonaviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Dodatno, serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može dovesti do potencijalnih ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj.			
	Istodobna primjena ritonavira s apalutamidom se ne preporučuje.			
Ceritinib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s ritonaviirom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke za prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira, zbog čega se može povećati učestalost štetnih događaja.			
Enkorafenib	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.			
Fostamatinib	Istodobna primjena fostamatiniba s ritonaviirom može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.			
Ibrutinib	Serumske se koncentracije ibrutiniba mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4, što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.			



Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
Neratinib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.			
	Istodobna primjena neratiniba i ritonavira je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).			
Venetoklaks	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).			
	U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).			
<b>Antikoagulansi</b>				
Rivaroksaban	10, jednokratna doza	600 svakih 12 h	↑ 153%	↑ 55%
	Inhibicija CYP3A i P-gp je rezultirala povećanjem razina u plazmi te povećanjem farmakodinamičkog učinka rivaroksabana što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se ne preporučuje primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban.			
Vorapaksar	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A. Istodobna primjena vorapaksara i ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).			
Varfarin	5, jednokratna doza	400 svakih 12 h		
S-varfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-varfarin			↓ 33%	↔
	Zbog indukcije CYP1A2 i CYP2C9 snižavaju se razine R-varfarina, dok je na S-varfarin uočen tek slab farmakokinetički učinak pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. Zbog sniženih razina R-varfarina može oslabiti antikoagulacijski učinak te se stoga preporučuje praćenje koagulacijskih parametara kada se varfarin daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem.			
<b>Antikonvulzivi</b>				
Karbamazepin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A4 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija karbamazepina u plazmi. Kada se karbamazepin daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira oksidaciju posredovanu enzimom CYP2C9 i glukuronidaciju, zbog čega se očekuje smanjenje koncentracije antikonvulziva u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih serumskih razina i terapijskih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom. Fenitoin može sniziti razine ritonavira u serumu.			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Antidepresivi</b>				
Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek vjerojatno inhibira CYP2D6 zbog čega se očekuje povećanje koncentracije imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina ili sertralina. Preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih i štetnih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).			
Dezipramin	100, jednokratna oralna doza	500 svakih 12 h	↑ 145%	↑ 22%
	AUC i C <sub>max</sub> 2-hidroksi metabolita smanjile su se, redom, za 15% i 67%. Preporučuje se smanjenje doze dezipramina kada se daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom.			
Trazodon	50, jednokratna doza	200 svakih 12 h	↑ 2,4 puta	↑ 34%
	Pri primjeni trazodona istodobno s ritonavikom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem zabilježena je povećana incidencija nuspojava povezanih s trazodonom. Ako se trazodon daje istodobno s ritonavikom, tu kombinaciju treba davati oprezno, a trazodon treba početi davati u najmanjoj dozi te pratiti klinički odgovor i podnošljivost.			
<b>Lijekovi za giht</b>				
Kolhicin	Očekuju se povećane koncentracije kolhicina pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre liječenih kolhicinom i ritonavikom (inhibicija CYP3A4 i P-gp) zabilježene su po život opasne i interakcije lijekova sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.			
<b>Antihistaminici</b>				
Astemizol, terfenadin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač može modificirati istjecanje feksofenadina posredovano P-glikoproteinom, zbog čega će se povećati koncentracije feksofenadina. Povišene razine feksofenadina mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti.			
Loratadin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije loratadina u plazmi. Kada se loratadin daje istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
<b>Antiinfektivi</b>				
Fusidatna kiselina	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno povećava koncentracije i fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
Rifabutin <sup>1</sup> 25- <i>O</i> -dezacetil metabolit rifabutina	150 na dan	500 svakih 12 h	↑ 4 puta ↑ 38 puta	↑ 2,5 puta ↑ 16 puta
	Zbog velikog porasta AUC rifabutina, primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka istodobno s rifabutinom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3). Pri primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača istodobno s određenim IP-ovima može biti indicirano smanjenje doze rifabutina na 150 mg triput na tjedan. Specifične preporuke treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni inhibitor proteaza. Valja voditi računa i o službenim preporukama za primjereno liječenje tuberkuloze u bolesnika s HIV-infekcijom.			
Rifampicin	Premda rifampicin može inducirati metabolizam ritonavira, ograničeni podaci upućuju na to da je pri primjeni ritonavira u velikim dozama (600 mg dva puta na dan) istodobno s rifampicinom dodatni inducirajući učinak rifampicina (povrh učinka samog ritonavira) slab i moguće je da ne utječe klinički značajno na razine ritonavira pri liječenju velikim dozama ritonavira. Učinak ritonavira na rifampicin nije poznat.			
Vorikonazol	200 svakih 12 h 200 svakih 12 h	400 svakih 12 h 100 svakih 12 h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka istodobno s vorikonazolom je <b>kontraindicirana</b> zbog smanjenja koncentracija vorikonazola (vidjeti dio 4.3). Primjenu vorikonazola istodobno s ritonavijem doziranim kao farmakokinetičkim pojačivačem treba izbjegavati, osim ako procjena omjera korist/rizik za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.			
Atovakon	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira glukuronidaciju, zbog čega se očekuje da će smanjiti koncentracije atovakona u plazmi. Kada se atovakon daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje njegovih serumskih razina ili terapijskih učinaka.			
Bedakilin	Ne postoji ispitivanje interakcija samo s ritonavijem. U ispitivanju interakcija pojedinačne doze bedakilina i višestrukih doza lopinavira/ritonavira, AUC bedakilina je bio povišen 22%. Ovo povišenje se vjerojatno događa zbog ritonavira i moguć je izraženiji učinak tijekom produljene primjene. Zbog povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom, istodobna primjena se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s ritonavijem potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).			
Klaritromicin 14-OH metabolit klaritromicina	500 svakih 12 h	200 svakih 8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Zbog velike terapijske širine klaritromicina, bolesnicima s urednom funkcijom bubrega dozu ne treba smanjivati. Klaritromicin u dozama većima od 1 g na dan ne treba davati istodobno s ritonavijem doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ni kao farmakokinetičkim pojačivačem. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega valja razmotriti smanjivanje doze klaritromicina – bolesnicima s klirensom kreatinina od 30 do 60 ml/min dozu treba smanjiti za 50%, a onima s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min za 75%.			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
Delamanid	Ne postoje ispitivanja interakcija samo s ritonavikom. U ispitivanju interakcija delamanida u dozi od 100 mg dva puta na dan i lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dva puta na dan tijekom 14 dana kod zdravih dobrovoljaca, izloženost metabolitu delamanida DM-6705 je bila povišena za 30%. Zbog rizika od produženja QTc intervala povezanog s metabolitom DM-6705, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).			
Eritromicin, itrakonazol	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije eritromicina i itrakonazola u plazmi. Kada se eritromicin ili itrakonazol daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Ketokonazol	200 na dan	500 svakih 12 h	↑ 3,4 puta	↑ 55%
Ritonavir inhibira metabolizam ketokonazola posredovan enzimom CYP3A. Zbog povećane učestalosti nuspojava povezanih s probavnim sustavom i jetrom valja razmotriti smanjivanje doze ketokonazola kada se daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem.				
Sulfametoksazol/ trimetoprim <sup>2</sup>	800/160, jednokratna doza	500 svakih 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Mijenjanje doze sulfametoksazola/trimetoprima ne bi trebalo biti nužno pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom.				
<b>Antipsihotici/neuroleptici</b>				
Klozapin, pimozid	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno povećava koncentracije klozapina ili pimozida u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek vjerojatno inhibira CYP2D6, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije haloperidola, risperidona i tioridazina. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona. Istodobna primjena s lurasidonom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3).			
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina. Istodobna primjena ritonavira i kvetiapina je <b>kontraindicirana</b> jer može povećati s kvetiapienom povezanu toksičnost (vidjeti dio 4.3).			
<b>β2-agonist (dugodjelujući)</b>				
Salmeterol	Ritonavir inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje znatan porast koncentracija salmeterola u plazmi. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje.			
<b>Antagonisti kalcijevih kanala</b>				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije antagonista kalcijevih kanala u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Antagonisti endotelinskih receptora</b>				
Bosentan	Istodobna primjena bosentana i ritonavira može povećati maksimalne koncentracije bosentana u stanju dinamičke ravnoteže (C <sub>max</sub> ) i površinu ispod krivulje (AUC)			
Riocigvat	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Istodobna primjena riocigvata i ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).			
<b>Derivati ergota</b>				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno povećava koncentracije derivata ergota u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
<b>GI propulziv</b>				
Cisaprid	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije cisaprida u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
<b>Direktno djelujući antivirusni lijekovi za liječenje HCV-a</b>				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-glikoprotein BCRP i OATP1B.  Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i ritonavira se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine alanin-aminotransferaze (ALT) koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.			
<b>Inhibitori proteaze HCV-a</b>				
Simeprevir	200 jedanput na dan	100 svakih 12 h	↑ 7,2 puta	↑ 4,7 puta
	Ritonavir inhibira CYP3A4 što dovodi do povećanja koncentracije simeprevira u plazmi. Istodobna primjena ritonavira i simeprevira se ne preporučuje.			
<b>Inhibitori reduktaze HMG Co-A</b>				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Očekuje se da će se koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi, koji su izrazito ovisni o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A, poput lovastatina i simvastatina, znatno povećati pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Budući da povećane koncentracija lovastatina i simvastatina mogu u bolesnika izazvati sklonost k pojavi miopatija, uključujući rhabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s ritonavikom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je manje ovisan o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o CYP3A, prijavljena je povećana izloženost rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom. Mehanizam te interakcije nije jasan, no možda je riječ o inhibiciji prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao s farmakokinetičkim pojačivačem, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim mogućim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o CYP3A, te se ne očekuje njihova interakcija s ritonavikom. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin.			
<b>Hormonski kontraceptivi</b>				
Etinilestradiol	50 µg, jednokratna doza	500 svakih 12 h	↓ 40%	↓ 32%
	Zbog smanjenja koncentracija etinilestradiola valja razmotriti korištenje mehaničkih ili drugih nehormonskih metoda kontracepcije pri istodobnoj primjeni ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Ritonavir vjerojatno mijenja profil uterine krvarenja i smanjuje učinkovitost kontraceptiva koji sadržavaju estradiol (vidjeti dio 4.4).			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Imunosupresivi</b>				
Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije ciklosporina, takrolimusa i everolimusa u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
<b>Lijekovi za modifikaciju lipida</b>				
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracije lomitapida. Istodobna primjena ritonavira i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lomitapid (vidjeti dio 4.3).			
<b>Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)</b>				
Avanafil	50, jednokratna doza	600 svakih 12 h	↑ 13 puta	↑ 2.4 puta
	Istodobna primjena avanafila sa ritonavikom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)			
Sildenafil	100, jednokratna doza	500 svakih 12 h	↑ 11 puta	↑ 4 puta
	Pri primjeni sildenafilu za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem nužan je oprez, a sildenafil se ni u kojem slučaju ne smije davati u dozama većima od 25 mg u 48 sati (vidjeti i dio 4.4). Istodobna primjena sildenafilu sa ritonavikom je <b>kontraindicirana</b> u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).			
Tadalafil	20, jednokratna doza	200 svakih 12 h	↑ 124%	↔
	Tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem treba davati oprezno, u manjim dozama, ne većima od 10 mg tadalafilu svaka 72 sata i uz pažljivije praćenje mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4).  Kada se tadalafil primjenjuje istodobno s ritonavikom kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, treba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za tadalafil.			
Vardenafil	5, jednokratna doza	600 svakih 12 h	↑ 49 puta	↑ 13 puta
	Istodobna primjena vardenafila sa ritonavikom je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
<b>Sedativi/hipnotici</b>				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni i parenteralni midazolam	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno povećava koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama i flurazepama u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3). Midazolam se opsežno metabolizira putem CYP3A4. Pri njegovoj primjeni istodobno s ritonavikom moguće je velik porast koncentracije tog benzodiazepina. Ispitivanje interakcija pri istodobnoj primjeni ritonavira i benzodiazepina nije provedeno. Na temelju podataka o drugim inhibitorima CYP3A4, očekuje se da bi koncentracije midazolama u plazmi bile značajno veće pri njegovoj peroralnoj primjeni. Stoga se ritonavir ne smije davati istodobno s midazolomom koji se uzima peroralno (vidjeti dio 4.3), a pri korištenju ritonavira istodobno s midazolomom za parenteralnu primjenu nužan je oprez. Podaci o istodobnoj primjeri parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza upućuju na to da se razine midazolama u plazmi mogu povećati 3 – 4 puta. Ako se ritonavir daje istodobno s parenteralnim midazolomom, to treba činiti u jedinici za intenzivnu skrb (engl. <i>intensive care unit</i> , ICU) ili u sličnim uvjetima u kojima je moguće pažljivo praćenje i pružanje primjerene skrbi u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Valja razmotriti prilagodavanje doze midazolama, posebno ako se daje više od jedne doze midazolama.			
Triazolam	0,125, jednokratna doza	200, 4 doze	↑ > 20 puta	↑ 87%
	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povisio koncentracije triazolama u plazmi te je stoga <b>kontraindiciran</b> (vidjeti dio 4.3).			
Petidin	50, jednokratna oralna doza	500 svakih 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetidin			↑ 47%	↑ 87%
	Istodobna primjena petidina i ritonavira je <b>kontraindicirana</b> zbog povećanih koncentracija metabolita norpetidina, koji djeluje kao analgetik i kao stimulator središnjeg živčanog sustava (engl. <i>central nervous system</i> , CNS). Povećane koncentracije norpetidina mogu povećati rizik od učinaka na CNS (npr. od napadaja), vidjeti dio 4.3.			
Alprazolam	1, jednokratna doza	200 svakih 12 h, 2 dana 500 svakih 12 h, 10 dana	↑ 2,5 puta ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Metabolizam alprazolama bio je inhibiran nakon uvođenja ritonavira. Nakon primjene ritonavira tijekom 10 dana više nije bilo inhibicijskog učinka. Ako se alprazolam daje istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem, nužan je oprez tijekom prvih nekoliko dana, dok ne nastupi indukcija metabolizma alprazolama.			
Buspiron	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija buspirona u plazmi. Kada se buspiron daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
<b>Lijekovi za spavanje</b>				
Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidem i ritonavir mogu se davati istodobno, uz pažljivo praćenje radi sprečavanja eventualnih pretjeranih sedacijskih učinaka.			

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza ritonavira (mg)	Učinak na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Učinak na C <sub>max</sub> istodobno primijenjenog lijeka
------------------------------	--	----------------------	--	---

#### Lijekovi za odvikavanje od pušenja

Bupropion	150	100 svakih 12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 svakih 12 h	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion se prvenstveno metabolizira putem CYP2B6. Pri istodobnoj primjeni bupropiona s višekratnim dozama ritonavira očekuje se smanjenje razina bupropiona. Misli se da ti učinci odražavaju indukciju metabolizma bupropiona. No kako se pokazalo da ritonavir i inhibira aktivnost CYP2B6 *in vitro*, ne smije se premašiti preporučena doza bupropiona. Za razliku od dugotrajne primjene ritonavira, nije bilo značajne interakcije s bupropionom pri kratkotrajnoj primjeni ritonavira u malim dozama (200 mg dva puta na dan tijekom 2 dana), što upućuje na to da su se koncentracije bupropiona počele smanjivati nekoliko dana nakon uvođenja ritonavira.

#### Steroidi

Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon

Sistemske učinci kortikosteroida uključuju Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (u gornjem se ispitivanju pokazalo da su se razine kortizola u plazmi snizile za 86%) prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalni flutikazonpropionat; sličnih bi učinaka moglo biti i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, istodobna primjena ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača i tih glukokortikoida se ne preporučuje, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Valja razmotriti smanjivanje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Nadalje, u slučaju obustave glukokortikoida može se pokazati potrebnom progresivno smanjivanje doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja.

Deksametazon

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija deksametazona u plazmi. Kada se deksametazon daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.

Prednizolon	20	200 svakih 12 h	↑ 28%	↑ 9%
-------------	----	-----------------	-------	------

Kada se prednizolon daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava. AUC prednizolonova metabolita povećala se, redom, za 37% i 28% 4 i 14 dana nakon uvođenja ritonavira.

#### Nadomjesna terapija tireoidnog hormona

Levotiroksin

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina. U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja ritonavijem.

NO: nije određivano.

<sup>1</sup> Zasnovano na usporedbi paralelnih skupina.

<sup>2</sup> Sulfametoksazol se davao istodobno s trimetoprimom.

Prijavljeni su srčani i neurološki događaji kada se ritonavir davao istodobno s dizopiramidom, meksiletinom ili nefazodonom. Mogućnost interakcija među tim lijekovima ne može se isključiti.

Osim gore navedenih interakcija, budući da se ritonavir u visokom stupnju veže na proteine, treba imati na umu i mogućnost pojačanih terapijskih i toksičnih učinaka zbog istiskivanja na proteine vezanih lijekova primijenjenih istodobno s ritonavijem.



## Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Važne informacije o interakcijama među lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač mogu se naći i u sažetku opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno primjenjuje.

### *Inhibitori protonske crpke i antagonisti H<sub>2</sub>-receptora*

Inhibitori protonske crpke i antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (npr. omeprazol ili ranitidin) mogu smanjiti koncentracije istodobno primijenjenih inhibitora proteaza. Za specifične informacije o utjecaju istodobne primjene pripravaka koji smanjuju kiselost vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno daje. Na temelju ispitivanja interakcija inhibitora proteaza pospješenih ritonavikom (lopinavir/ritonavir, atazanavir), pri istodobnoj primjeni omeprazola ili ranitidina ne mijenja se značajno djelotvornost ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača, unatoč blagoj promjeni izloženosti (za oko 6% – 18%).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ritonaviru je tijekom trudnoće bio izložen velik broj žena (6100 živorođene djece); od njih je 2800 živorođene djece bilo izloženo ritonaviru tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ti se podaci pretežno odnose na slučajeve u kojima se ritonavir davao u kombinaciji s drugim lijekom, ne u terapijskim dozama već u manjim dozama, kao pojačivač farmakokinetike drugih IP-ova. Prema tim podacima, stopa porođajnih defekata nije bila veća od one zabilježene u općoj populaciji. Podaci dobiveni u životinja pokazali su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ritonavir se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Ritonavir ima nepoželjne interakcije s oralnim kontraceptivima. Stoga se za vrijeme liječenja treba koristiti zamjenskom učinkovitom i pouzdanom metodom kontracepcije.

### Dojenje

Ograničeni objavljeni podaci pokazuju da je ritonavir prisutan u majčinom mlijeku.

Nema informacija o učincima ritonavira na dojenčad niti o učincima lijeka na proizvodnju mlijeka. Zbog mogućnosti (1) prijenosa HIV-a (u HIV-negativne dojenčadi), (2) razvoja virusne rezistencije (u HIV-pozitivne dojenčadi) i (3) pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju djecu ako primaju ritonavir.

### Plodnost

Podaci o učinku ritonavira na plodnost u ljudi nisu dostupni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ritonavira na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Omaglica je poznata nuspojava o kojoj valja voditi računa pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

#### *Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač*

Nuspojave povezane s primjenom ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača ovise o određenom istodobno primijenjenom IP-u. Za informacije o nuspojavama vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za određeni istodobno primijenjeni IP.

## Ritonavir doziran ako antiretrovirusni lijek

### Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iz praćenja nakon stavljanja lijeka u promet kod odraslih bolesnika

Najčešće zabilježene nuspojave među bolesnicima koji su uzimali ritonavir sam ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima bili su poremećaji probavnog sustava (uključujući proljev, mučninu, povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, neurološki poremećaji (uključujući paresteziju i oralnu paresteziju) i umor/astenija).

#### Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene prijavljene nuspojave umjerenog do jakog intenziteta, koje su moguće ili vjerojatno bile povezane s ritonavikom. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene padajućim slijedom prema njihovoj ozbiljnosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Događaji nepoznate učestalosti su oni prijavljeni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

#### **Tablica 6. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika**

Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Smanjeni broj leukocita, snižena vrijednost hemoglobina, smanjeni broj neutrofila, povećani broj eozinofila, trombocitopenija
	Manje često	Povećani broj neutrofila
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost, uključujući urtikariju i edem lica.
	Rijetko	Anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, giht, edem i periferni edem, dehidracija (uglavnom povezana sa simptomima od strane probavnog sustava)
	Manje često	Dijabetes melitus
	Rijetko	Hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Disgeuzija, oralna i periferna parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija
	Često	Nesanica, anksioznost, konfuzija, poremećaj pažnje, sinkopa, napadaji
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid
Srčani poremećaji	Manje često	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija, hipotenzija uključujući ortostatsku hipotenziju, periferna hladnoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo često	Faringitis, orofaringalna bol, kašalj

Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u gornjem i donjem abdomenu, mučnina, proljev (uključujući teški proljev s elektrolitskim disbalansom), povraćanje, dispepsija
	Često	Anoreksija, flatulencija, ulceracija usne šupljine, gastrointestinalno krvarenje, gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis (uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a), povišenje bilirubina u krvi (uključujući žuticu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pruritus, osip (uključujući eritematozni i makulopapularni)
	Često	Akne
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija i bol u leđima
	Često	Miozitis, rabdomioliza, mialgija, miopatija/povišenje kreatin fosfokinaze
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Povećano mokrenje, oštećenje bubrega (npr. oligurija, povišen kreatinin)
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor uključujući asteniju, navale crvenila, osjećaj vrućine
	Često	Vrućica, gubitak tjelesne težine
Pretrage	Često	Povišena vrijednost amilaze, snižene vrijednosti slobodnog i ukupnog tiroksina
	Manje često	Povišena vrijednost glukoze, povišena vrijednost magnezija, povišena vrijednost alkalne fosfataze

#### Opis odabranih nuspojava

U bolesnika koji su uzimali ritonavir sam ili u kombinaciji s drugim antiretroviroticima, zabilježena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza više nego peterostruko od gornje granice normale, hepatitis i žutica.

#### Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom može se, na početku kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (engl. CART, *combination antiretroviral therapy*) javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) su također zabilježeni; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja koje može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali ritonavir uočena je pojava pankreatitisa, uključujući bolesnike koji su razvili hipertrigliceridemiju. Neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Bolesnici s uznapredovalom HIV bolesti mogu biti izloženi većem riziku od povišenja razine triglicerida i pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV-infekcijom i u bolesnika na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Učestalost te nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnosni profil ritonavira u djece u dobi od dvije godine i starijoj je sličan onom u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Iskustva s predoziranjem ritonavirirom u ljudi su ograničena. Jedan je bolesnik u kliničkim ispitivanjima uzimao 1500 mg ritonavira na dan tijekom dva dana i prijavio pojavu parestezije, koja je prošla nakon smanjivanja doze. Prijavljen je slučaj zatajenja bubrega s eozinofilijom.

Među znakove toksičnosti zamijećene u životinja (miševi i štakori) ubrajaju se smanjena aktivnost, ataksija, dispneja i tremori.

### Liječenje

Nema specifičnog antidota za predoziranje ritonavirirom. Liječenje predoziranja ritonavirirom treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Zbog karakteristika topljivosti i mogućnosti transintestinalne eliminacije, predlaže se da liječenje predoziranja uključuje i ispiranje želuca te primjenu aktivnog ugljena. Budući da se ritonavir opsežno metabolizira u jetri i da se u visokom stupnju veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi značajnije pomogla u uklanjanju lijeka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori proteaza ATK oznaka: J05AE03.

#### Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Pospješivanje farmakokinetike pomoću ritonavira zasniva se na njegovoj aktivnosti kao snažnog inhibitora metabolizma putem CYP3A. Stupanj pospješivanja ovisi o metaboličkom putu istodobno primijenjenog inhibitora proteaza i o utjecaju istodobno primijenjenog inhibitora proteaza na metabolizam ritonavira. Maksimalna inhibicija metabolizma istodobno primijenjenog inhibitora proteaza općenito se postiže dozama ritonavira od 100 mg na dan do 200 mg dva puta na dan i ovisi o istodobno primijenjenom inhibitoru proteaza. Za dodatne informacije o utjecaju ritonavira na

metabolizam istodobno primijenjenog inhibitora proteaza vidjeti dio 4.5 i pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući istodobno primijenjeni IP.

### Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir je oralno djelatni peptidomimetički inhibitor aspartil-proteaza virusa HIV-1 i HIV-2. Inhibicijom HIV-proteaze, taj enzim više ne može razgrađivati prekursor poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvaraju HIV-čestice nezrele morfologije, koje nisu sposobne pokretati nove cikluse infekcije. Ritonavir posjeduje selektivan afinitet za HIV-proteazu, a ima slabu sposobnost inhibicije ljudskih aspartil-proteaza.

Ritonavir je bio prvi inhibitor proteaza (odobren 1996.) čija je učinkovitost dokazana u ispitivanju s kliničkim ishodom. No zahvaljujući tome što djeluje inhibicijski na metabolizam, ritonavir se u kliničkoj praksi pretežno koristi kao farmakokinetički pojačivač drugih inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.2).

### Učinci na elektrokardiogram

U randomiziranom, placebo i aktivno (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) nadziranom, ukriženom ispitivanju u 45 zdravih odraslih osoba, s 10 mjerenja tijekom 12 sati trećeg dana ispitivanja evaluiran je QTcF interval. Maksimalna razlika srednje vrijednosti (gomja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti) QTcF-a u odnosu na placebo iznosila je 5,5 (7,6) pri dozi ritonavira od 400 mg dva puta na dan. Izloženost ritonaviru 3. dan ispitivanja bila je u stanju dinamičke ravnoteže 1,5 puta veća od one pri dozi od 600 mg ritonavira dva puta na dan. Ni u jednog ispitanika QTcF se nije produžio za više od  $\geq 60$  ms u odnosu na početnu vrijednost, niti je QTcF-interval premašivao potencijalno klinički značajni prag od 500 ms.

U ispitanika koji su primali ritonavir u istom je ispitivanju trećeg dana uočeno i skromno produženje PR-intervalu. Srednje vrijednosti promjena PR-intervalu u odnosu na početne kretale su se u rasponu od 11,0 do 24,0 ms tijekom razdoblja od 12 sati nakon uzimanja doze. Maksimalni PR-interval iznosio je 252 ms i nije zabilježen nijedan srčani blok drugog ili trećeg stupnja (vidjeti dio 4.4).

### Rezistencija

Izolati virusa HIV-1 rezistentni na ritonavir nađeni su *in vitro*, i izdvojeni od bolesnika liječenih terapijskim dozama ritonavira.

Smanjenje antiretrovirusne aktivnosti ritonavira prvenstveno je povezano s mutacijama proteaze V82A/F/T/S i I84V. Nakupljanje ostalih mutacija u genu za proteazu (uključujući položaje 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) također može doprinijeti rezistenciji na ritonavir. Općenito, s nakupljanjem mutacija povezanih s rezistencijom na ritonavir, zbog križne se rezistencije smanjuje i osjetljivost na druge IP-ove. Specifične informacije o mutacijama gena za proteaze povezanih sa smanjenim odgovorom na određene inhibitore proteaza treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka ili službenim ažuriranim podacima za te lijekove.

### Klinički podaci o farmakodinamici

Učinci ritonavira (samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege bolesti, poput broja CD4 stanica i virusne RNA, evaluirani su u nekoliko ispitivanja provedenih u bolesnika s HIV-1 infekcijama. U nastavku su navedeni rezultati najvažnijih ispitivanja.

#### *Primjena u odraslih*

Kontrolirano ispitivanje dovršeno 1996. godine, s ritonavikom kao dopunskim lijekom u liječenju bolesnika s HIV-1 infekcijama prethodno opsežno liječenima analogima nukleozida i s brojem CD4-stanica na početku ispitivanja  $\leq 100/\mu\text{l}$ , pokazalo je smanjenje stope smrtnosti i događaja kojima se definira AIDS. Srednja vrijednost prosječne promjene razina HIV RNA nakon 16 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je  $-0,79 \log_{10}$  (maksimalna srednja vrijednost smanjenja:  $1,29 \log_{10}$ ) u skupini

liječenoj ritonaviro, u usporedbi s  $-0.01 \log_{10}$  u kontrolnoj skupini. Najčešće korišteni nukleozidi u tom ispitivanju bili su zidovudin, stavudin, didanozin i zalcitabin.

U ispitivanju dovršenom 1996. godine, u bolesnika s manje uznapredovalom HIV-1 infekcijom (CD4: 200 – 500 stanica/ $\mu$ l) bez prethodnog antiretrovirusnog liječenja, ritonavir u kombinaciji sa zidovudinom i ritonavir u monoterapiji, smanjio je broj virusnih čestica u plazmi i povećao broj CD4 stanica. Srednja vrijednost prosječne promjene razina HIV RNA nakon 48 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je  $-0,88 \log_{10}$  u skupine liječene ritonaviro i  $-0,66 \log_{10}$  u skupine koja je primala ritonavir + zidovudin, a  $-0,42 \log_{10}$  u skupine koja je primala samo zidovudin.

Opravdanost daljnjeg liječenja ritonaviro valja procijeniti na temelju određivanja broja virusnih jedinica jer postoji mogućnost pojave rezistencije, kao što je opisano u dijelu 4.1.

#### *Pedijatrijska primjena*

U otvorenom ispitivanju dovršenom 1998. godine u HIV-om zaražene klinički stabilne djece, uočena je statistički značajna razlika ( $p=0,03$ ) u razinama mjerljive RNA u korist trojne terapije (ritonavir, zidovudin i lamivudin) nakon 48 tjedana liječenja.

U ispitivanju dovršenom 2003. godine, 50 djece u dobi od 4 tjedna do 2 godine, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin, dobivala su ritonavir 350 ili 450 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati istodobno sa zidovudinom 160 mg/m<sup>2</sup> svakih 8 sati i lamivudinom 4 mg/kg svakih 12 sati. *Intent-to-treat* (ITT) analize pokazale su da se broj kopija HIV-1 RNA smanjio na  $\leq 400/ml$  u 72% bolesnika nakon 16 tjedana, a u 36% bolesnika nakon 104 tjedna. Odgovor je bio sličan pri obje sheme doziranja i bez obzira na dob.

U ispitivanju dovršenom 2000. godine, 76 djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin ni stavudin, dobivalo je ritonavir 350 ili 450 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati istodobno s lamivudinom i stavudinom. ITT analiza je pokazala da se broj kopija HIV-1 RNA nakon 48 tjedana smanjio na  $\leq 400/ml$  u, redom, 50% i 57% bolesnika koji su primali 350 odnosno 450 mg/m<sup>2</sup> ritonavira.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Budući da nema ritonavira za parenteralnu primjenu, stupanj apsorpcije ni apsolutna bioraspoloživost nisu određeni. Farmakokinetika ritonavira tijekom višekratnog doziranja ispitana je u odraslih dobrovoljaca zaraženih HIV-om koji nisu bili natašte. Nakupljanje ritonavira nakon višekratnog doziranja bilo je malo slabije nego što se predviđalo na temelju podataka dobivenih jednokratnim doziranjem, zbog prividnog klirensa ( $Cl/F$ ) ovisnog o vremenu i o dozi. Najniže koncentracije ritonavira nakon primijenjene doze s vremenom su se smanjivale, možda zbog indukcije enzima, no čini se da su se do kraja drugog tjedna stabilizirale. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije ( $T_{max}$ ) ostalo je nepromijenjeno, na otprilike 4 sata, pri primjeni rastućih doza. Bubrežni je klirens iznosio prosječno manje od 0,1 l/h i bio je razmjerno konstantan u cijelom rasponu doza.

Farmakokinetički pokazatelji praćeni pri različitim shemama doziranja ritonavira samog prikazani su u tablici niže. Koncentracije ritonavira u plazmi nakon primjene jednokratne doze u tableti od 100 mg bile su slične onima nakon primjene doze od 100 mg u mekoj želatinskoj kapsuli, uzetima s hranom.

**Tablica 7. Shema doziranja ritonavira**

	100 mg jedanput na dan	100 dva puta na dan <sup>1</sup>	200 mg jedanput na dan	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
$C_{max}$ (mikrogram/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{trough}$ (mikrogram/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6

	100 mg jedanput na dan	100 dva puta na dan <sup>1</sup>	200 mg jedanput na dan	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
AUC <sub>12 ili 24</sub> (mikrogram·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 do 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> Vrijednosti izražene kao geometrijske srednje vrijednosti. Napomena: u svim shemama doziranja ritonavir se uzimao nakon jela.

### *Učinak hrane na apsorpciju nakon oralne primjene*

Hrana malo smanjuje bioraspodivnost tableta ritonavira. Primjena jednokratne doze od 100 mg u tableti ritonavira s umjerenom masnom hranom (857 kcal, 31% kalorija iz masnoća) i hranom s visokim sadržajem masti (907 kcal, 52% kalorija iz masnoća) bila je povezana sa srednjom vrijednosti smanjenja AUC i C<sub>max</sub> ritonavira za 20% – 23%.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije (V<sub>B</sub>/F) ritonavira je približno 20 – 40 l nakon jednokratne doze od 600 mg. Oko 98 – 99% ritonavira u ljudskoj plazmi veže se na proteine i to je vezanje nepromijenjeno u rasponu koncentracija od 1,0 do 100 µg/ml. Ritonavir se i na alfa<sub>1</sub>-kiselu glikoprotein (engl. *alpha 1-acid glycoprotein, AAG*) i na ljudski serumski albumin (engl. *human serum albumin, HSA*) veže usporedivim afinitetom.

Ispitivanja distribucije <sup>14</sup>C-obilježenog ritonavira po tkivima štakora pokazala su najviše koncentracije ritonavira u jetri, nadbubrežnim žlijezdama, gušterači, bubrezima i štitnjači. Omjeri tkiva prema plazmi od oko 1, izmjereni u limfnim čvorovima štakora, upućuju na to da se ritonavir distribuira u limfna tkiva. Ritonavir minimalno prodire u mozak.

### Biotransformacija

Zabilježeno je da se ritonavir opsežno metabolizira sustavom jetrenog citokroma P450, prvenstveno skupinom izoenzima CYP3A, a u manjem stupnju izoformom CYP2D6. Ispitivanja u životinja i pokusi *in vitro* s ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da se ritonavir metabolizira prvenstveno oksidativnim metabolizmom. U čovjeka su nađena četiri metabolita ritonavira. Glavni je metabolit onaj koji nastaje oksidacijom izopropiltiazola (M-2), s protuvirusnom aktivnošću sličnom onoj matičnog oblika lijeka. No AUC metabolita M-2 iznosio je oko 3% AUC-a matičnog oblika lijeka.

Pokazalo se da ritonavir u malim dozama snažno utječe na farmakokinetiku drugih inhibitora proteaza (i ostalih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4), te da drugi inhibitori proteaza mogu utjecati na farmakokinetiku ritonavira (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Ispitivanja radionuklidom obilježenog ritonavira u ljudi pokazala su da se ritonavir eliminira prvenstveno putem hepatobilijarnog sustava; oko 86% radioaktivnosti nađeno je u fecesu, a smatra se da dio toga pripada neapsorbiranom ritonaviru. U tim se ispitivanjima eliminacija putem bubrega nije pokazala glavnim putem eliminacije ritonavira. To se podudaralo s nalazima dobivenim u ispitivanjima u pokusnih životinja.

### Posebne populacije

Nisu uočene klinički značajne razlike u AUC-u ni C<sub>max</sub> između muškaraca i žena. Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu se statistički značajno razlikovali s obzirom na tjelesnu težinu ni na masu tijela bez masti. Izloženost ritonaviru u plazmi u bolesnika 50 – 70 godina starosti, pri primjeni 100 mg ritonavira u kombinaciji s lopinavirom, ili u većim dozama ali bez drugog inhibitora proteaza, slična je onoj u mlađih bolesnika.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Nakon višekratnog doziranja ritonavira zdravim dobrovoljcima (500 mg dva puta na dan) i ispitanicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (Child Pugh stupanj A i B, 400 mg dva puta na dan), izloženost dviju skupina ritonaviru nije se, nakon normalizacije doze, statistički značajno razlikovala.

### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu evaluirani u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. No budući da je klirens bubrega za ritonavir zanemarivo malen, ne očekuju se promjene ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

### *Pedijatrijski bolesnici*

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u djece zaražene HIV-om starije od 2 godine, koja su primala doze u rasponu od 250 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan do 400 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan. Koncentracije ritonavira izmjerene nakon primjene doza od 350 do 400 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan pedijatrijskim bolesnicima bile su usporedive s onima izmjerenima u odraslih koji su uzimali 600 mg (oko 330 mg/m<sup>2</sup>) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da je klirens peroralno primijenjenog ritonavira (CL/F/m<sup>2</sup>) bio oko 1,5 do 1,7 puta brži u pedijatrijskih bolesnika starijih od 2 godine negoli u odraslih ispitanika.

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u bolesnika zaraženih HIV-om mlađih od 2 godine, koji su primali doze u rasponu od 350 do 450 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan. Koncentracije ritonavira u tom su ispitivanju bile vrlo varijabilne i nešto niže od onih izmjerenih u odraslih koji su primali 600 mg (oko 330 mg/m<sup>2</sup>) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da se klirens peroralno primijenjenog ritonavira (CL/F/m<sup>2</sup>) smanjivao s dobi, te su medijani vrijednosti iznosili 9,0 l/h/m<sup>2</sup> u djece mlađe od 3 mjeseca, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> u djece u dobi od 3 do 6 mjeseci, a 4,4 l/h/m<sup>2</sup> u djece u dobi od 6 do 24 mjeseca.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u životinja pokazala su da su glavni ciljni organi jetra, mrežnica, štitnjača i bubrezi. Promjene u jetri uključivale su hepatocelularne, žučne i fagocitne elemente, a bile su praćene porastom vrijednosti jetrenih enzima. U svim ispitivanjima ritonavira u glodavaca, ali ne i u pasa, zamijećene su hiperplazija pigmentnog epitela mrežnice i degeneracija mrežnice. Ultrastrukturalna analiza upućuje na to da bi promjene na mrežnici mogle biti posljedica fosfolipidoze. No u kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza o lijekom induciranim promjenama na oku čovjeka. Sve promjene na štitnjači nestale su nakon obustave ritonavira. Klinička ispitivanja u ljudi nisu pokazala klinički značajne promjene nalaza funkcijskih pretraga štitnjače. U štakora su uočene promjene na bubrezima, uključujući degeneraciju bubrežnih kanalića, kroničnu upalu i proteinuriju, za koje se misli da ih se može pripisati spontanoj bolesti specifičnoj za određenu vrstu. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima nije bilo klinički značajnih bubrežnih poremećaja.

Razvojna toksičnost u štakora (embrioletalnost, smanjena tjelesna težina fetusa i odgođeno okoštavanje i visceralne promjene, uključujući odgođeno spuštavanje testisa) zamijećena je uglavnom pri maternalno toksičnim dozama. Razvojna toksičnost u kunića (embrioletalnost, smanjena veličina legla i smanjena tjelesna težina fetusa) zamijećena je uglavnom pri maternalno toksičnim dozama.

Ritonavir se nije pokazao mutagenim ni klastogenim kompletom testova *in vitro* i *in vivo*, uključujući Amesov bakterijski test povratnih mutacija sa *S. typhimurium* i *E. coli*, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i testove kromosomskih aberacija ljudskih limfocita.

Ispitivanja dugoročne kancerogenosti ritonavira u miševa i štakora pokazala su tumorigenu sposobnost specifičnu za te vrste, no smatra se da to nema nikakva značaja za ljude.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Tableta

kopovidon  
sorbitanlaurat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev klorid  
natrijev stearilfumarat

#### Film ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogoli  
hidroksipropilceluloza  
talk  
žuti željezov oksid (E172)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Za bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE): Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem, s aluminijskom indukcijски zavarenom pokrovnom folijom i sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja: 30, 90, 100 i višestruko pakiranje od 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta. OPA/Al/PVC-Al blister pakiranje koje sadrži 30 i 90 tableta.

OPA/Al/PVC-Al perforirano blister pakiranje s jediničnim dozama koje sadrži 30 x 1, 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. studenog 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOMPAKIRANJU**

**KUTIJA, BOCA OD POLIETILENA VISOKE GUSTOĆE (HDPE)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki sadržaj natrija –za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.  
Uzimati s hranom.  
Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Čuvati u originalnoj bočici, radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1242/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/002 90 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/003 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ritonavir Mylan

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki sadržaj natrija –za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.  
Uzimati s hranom.  
Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1242/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/002 90 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/003 100 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ritonavir Mylan

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**BOCA, VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki sadržaj natrija – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 90 (3 bočice po 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Uzimati s hranom.

Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1242/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ritonavir Mylan

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU  
NALJEPNICA NA BOČICI VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki sadržaj natrija – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.  
Uzimati s hranom.  
Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

Datum otvaranja: \_\_\_\_\_

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1242/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA, BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki sadržaj natrija – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

30 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

90 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

Uzimati s hranom.

Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1242/005 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/006 90 filmom obloženih tableta  
EU/1/17/1242/007 30 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
EU/1/17/1242/008 90 x 1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ritonavir Mylan

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete  
ritonavir

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Ritonavir Mylan 100 mg filmom obložene tablete ritonavir

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ritonavir Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Ritonavir Mylan
3. Kako uzimati Ritonavir Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ritonavir Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Ritonavir Mylan i za što se koristi

Ritonavir Mylan sadrži djelatnu tvar ritonavir. Ritonavir je inhibitor proteaza koji se koristi za kontrolu HIV-infekcije. Ritonavir se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV (antiretroviroci) za kontrolu HIV-infekcije koju imate. Liječnik će s Vama raspraviti o tome koja je kombinacija lijekova za Vas najbolja.

Ritonavir Mylan je namijenjen za liječenje djece u dobi od 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS).

#### 2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Ritonavir Mylan

##### Nemojte uzimati Ritonavir Mylan

- ako ste alergični na ritonavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako trenutno uzimate bilo koji od ovih lijekova:
  - astemizol ili terfenadin (obično se koriste za liječenje simptoma alergije – ti se lijekovi možda mogu nabaviti i bez liječničkog recepta);
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (koriste se za regulaciju nepravilnih otkucaja srca);
  - dihidroergotamin, ergotamin (koriste se za liječenje migrenske glavobolje);
  - ergonovin, metilergonovin (koriste se za zaustavljanje pretjeranog krvarenja koje može nastupiti nakon porođaja ili pobačaja);
  - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ili oralni (uzet kroz usta) midazolam (koristi se za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe);
  - klozapin, pimoziđ (koriste se za liječenje nenormalnih misli ili osjećaja);
  - kvetiapin (koristi se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
  - lurasidon (lijek za liječenje depresije);
  - ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
  - petidin, piroksikam, propoksifen (koriste se za ublažavanje boli);

- cisaprid (koristi se za uklanjanje određenih želučanih smetnji);
- rifabutin (koristi se za sprječavanje/liječenje određenih infekcija)\*;
- vorikonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)\*;
- simvastatin, lovastatin (koriste se za snižavanje razina kolesterola u krvi);
- neratinib (koristi se u liječenju raka dojke);
- lomitapid (upotrebljava se za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (koristi se za liječenje povećane prostate);
- fusidatnu kiselinu (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija);
- sildenafil ako imate plućnu bolest koja se naziva plućna arterijska hipertenzija, koja otežava disanje. Bolesnici koji nemaju tu bolest mogu, pod liječničkim nadzorom, uzimati sildenafil za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija) (pogledajte i dio **Drugi lijekovi i Ritonavir Mylan**);
- avanafil ili vardenafil (koriste se za liječenje erektilne disfunkcije)
- kolhicin (lijek koji se koristi za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Ritonavir Mylan**);
- pripravke koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer oni mogu prekinuti ispravno djelovanje ritonavira. Gospina trava često se koristi u biljnim pripravcima koje možete nabaviti bez recepta.

\* Vaš liječnik možda odluči da uzimate rifabutin i/ili vorikonazol s ritonaviirom kao pojačivačem (u manjoj dozi), no ritonavir u punoj dozi ne smije se uzimati zajedno s ta dva lijeka.

Ako trenutno uzimate bilo koji od tih lijekova, upitajte liječnika možete li uzimati drugi lijek za vrijeme dok uzimate Ritonavir Mylan.

Za informacije o uzimanju određenih drugih lijekova zbog kojih je nužan poseban oprez, molimo pogledajte i popis lijekova u dijelu „Drugi lijekovi i Ritonavir Mylan”.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Ritonavir Mylan.

#### Važne informacije

- Ako Ritonavir Mylan uzimate u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, važno je da pažljivo pročitate i upute o lijeku priložene tim drugim lijekovima. One mogu sadržavati dodatne informacije o situacijama u kojima ritonavir trebate izbjegavati. Imate li dodatnih pitanja o lijeku Ritonavir Mylan (ritonavir) ili o drugim lijekovima koji su Vam propisani, molimo obratite se svome liječniku ili ljekarniku.
- Ritonavir nije lijek za izlječenje HIV-infekcije ni AIDS-a.
- Osobe koje uzimaju ritonavir mogu svejedno razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom ili s AIDS-om. Stoga je važno da za vrijeme dok uzimate Ritonavir Mylan ostanete pod nadzorom svog liječnika.

#### Recite svom liječniku ako ste imali/imate:

- Preboljelu **bolest jetre**.
- **Hepatitis B ili C** i liječite se kombinacijom antiretrovirusnih lijekova, jer ste izloženi većem riziku od teške i možda za život opasne reakcije zbog učinka na jetru. Možda će biti potrebno redovito obavljanje krvnih pretraga kako bi provjerili je li funkcija Vaše jetre uredna.
- **Hemofiliju**, jer je bilo prijava pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom koji uzimaju ovu vrstu lijekova (inhibitore proteaza). Razlog tome nije poznat. Možda će Vam trebati dodatni lijek za pospješene zgrušavanja krvi (faktor VIII), kako bi se kontroliralo krvarenje.
- **Erektilnu disfunkciju**, jer lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije mogu izazvati hipotenziju i produženu erekciju.
- **Šećernu bolest**, jer je bilo prijava pogoršanja ili razvoja šećerne bolesti (dijabetes melitus) u nekih bolesnika koji su uzimali inhibitore proteaza.
- **Bolest bubrega**, jer će Vaš liječnik možda trebati provjeriti doze drugih lijekova koje uzimate (npr. inhibitori proteaza).

### Recite svom liječniku ako iskusite:

- **Proljev ili povraćanje** koji ne prolaze (ustrajni), jer to može oslabiti djelovanje lijekova koje uzimate.
- **Mučnina, povraćanje ili bol u želucu**, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitis). U nekih se bolesnika koji uzimaju ritonavir mogu javiti ozbiljne poteškoće s gušteračom. Recite to što prije svom liječniku ako se to odnosi na Vas.
- **Simptomi infekcije** – odmah o tome obavijestite svog liječnika. Neki bolesnici s uznapredovalom HIV-infekcijom (AIDS), koji potom počnu liječenje HIV-infekcije, mogu razviti simptome infekcija koje su imali u prošlosti, iako ni ne znaju da su ih imali. Vjeruje se da se to događa zato što se imunološki odgovor tijela oporavlja i pomaže tijelu u borbi protiv tih infekcija.  
Nakon što počnete primjenjivati lijekove za liječenje Vaše HIV-infekcije, uz oportunističke infekcije također se mogu javiti i autoimuni poremećaji (stanja u kojima imunološki sustav napada vlastito zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako zamijetite simptome infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u rukama i stopalima te se širi prema trupu, palpitacija, tremora ili hiperaktivnosti, molimo odmah se obratite svom liječniku kako bi zatražili potrebno liječenje.
- **Ukočenost, tupi bolovi i probadanje u zglobovima** (osobito u kukovima, koljenima i ramenima) i otežani pokreti. Recite to liječniku jer to može biti znak komplikacije koja dovodi do raspadanja kosti (osteonekroza). Neki bolesnici koji uzimaju brojne antiretrovirusne lijekove mogu razviti tu bolest.
- **Bol, osjetljivost ili slabost mišića**, osobito u kombinaciji s uzimanjem antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. Ti mišićni poremećaji mogu u rijetkim slučajevima biti ozbiljni (pogledajte dio 4. **Mogućće nuspojave**).
- **Omaglica, ošamućenost, epizode kratkotrajne nesvjestice ili abnormalni otkucaji srca**. U nekih bolesnika koji uzimaju ritonavir mogu se javiti promjene elektrokardiograma (EKG). Recite svome liječniku ako imate srčanu manju ili poremećaj provodljivosti.
- Ako ste na bilo koji način zabrinuti za svoje zdravlje, raspravite o tome sa svojim liječnikom čim budete mogli.

### Djeca i adolescenti

Ritonavir Mylan se ne preporučuje djeci mlađoj od 2 godine.

### Drugi lijekovi i Ritonavir Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neke lijekove nikako ne smijete uzimati zajedno s ritonavirovom. Oni su navedeni ranije u dijelu 2. u dijelu „Nemojte uzimati Ritonavir Mylan”. Neke druge lijekove smijete uzimati samo pod posebnim uvjetima, kao što je opisano niže.

Niže navedena upozorenja vrijede kada se Ritonavir Mylan uzima u punoj dozi. No ta upozorenja mogu vrijediti i kada se Ritonavir Mylan uzima u nižim dozama (kao pojačivač) s drugim lijekovima.

### Recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova, jer je uz njih potreban poseban oprez.

- **Sildenafil ili tadalafil** za impotenciju (erektilna disfunkcija).  
Možda će trebati smanjiti dozu i/ili učestalost uzimanja tih lijekova, da se izbjegnu hipotenzija i produžena erekcija. Ako bolujete od plućne arterijske hipertenzije, Ritonavir Mylan ne smijete uzimati istodobno sa sildenafilom (pogledajte i dio 2. **Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Ritonavir Mylan**). Recite svom liječniku ako uzimate tadalafil za plućnu arterijsku hipertenziju.

- **Kolhicin** (za liječenje gihta) jer ritonavir može povisiti razine ovog lijeka u krvi. Ne smijete uzimati ritonavir s kolhicinom ako imate tegobe s bubrežima i/ili jetrom (pogledajte i dio „**Nemojte uzimati Ritonavir Mylan**” gore).
- **Digoksin** (lijek za srce). Liječnik će možda morati prilagoditi dozu digoksina i pratiti Vas za vrijeme dok uzimate digoksin i Ritonavir Mylan, kako bi se izbjegli problemi sa srcem.
- **Hormonski kontraceptivi** koji sadržavaju etinilestradiol, jer ritonavir može smanjiti učinkovitost tih lijekova. Umjesto njih preporučuje se korištenje kondoma ili druge nehormonske metode kontracepcije. Uzimate li tu vrstu hormonskog kontraceptiva i ritonavir, možda primijetite da je i menstrualno krvarenje postalo neredovito.
- **Atorvastatin ili rosuvastatin** (za visok kolesterol), jer ritonavir može povisiti razine tih lijekova u krvi. Porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati bilo koji lijek za sniženje kolesterola i ritonavir (pogledajte i „**Nemojte uzimati Ritonavir Mylan**” u tekstu gore).
- **Steroidi** (npr. deksametazon, flutikazonpropionat, prednizolon, triamcinolon), jer ritonavir može povisiti razine tih lijekova u krvi, što može izazvati pojavu Cushingova sindroma (stvaranje okruglog lica) i smanjiti stvaranje hormona kortizola. Liječnik će možda željeti smanjiti dozu steroida ili pažljivije pratiti nuspojave.
- **Trazodon** (lijek za depresiju), jer se pri njegovu uzimanju s ritonavikom mogu javiti nuspojave poput mučnine, omaglice, niskog krvnog tlaka i nesvjestice.
- **Rifampicin i sakvinavir** (prvi se daje za tuberkulozu, drugi za HIV), jer može nastupiti ozbiljno oštećenje jetre kada se ti lijekovi uzimaju s ritonavikom.
- **Bosentan, riocigvat** (lijekovi za plućnu arterijsku hipertenziju) jer ritonavir može povisiti razinu tog lijeka u krvi.

Neki se lijekovi ne smiju miješati s ritonavikom jer se njihovi učinci mogu pojačati ili oslabiti ako se uzimaju zajedno. U nekim će slučajevima Vaš liječnik možda ocijeniti potrebnim da obavite određene pretrage, da promijeni dozu ili da Vas redovito prati. Zato mu trebate reći ako uzimate bilo koji lijek, uključujući one koje ste sami nabavili, kao i biljne pripravke, no posebno je važno da ga obavijestite ako uzimate koji od ovih lijekova:

- amfetamin ili derivat amfetamina;
- antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin);
- lijekove za rak (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklaks, vinkristin, vinblastin);
- lijekove za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatinib);
- antikoagulanse (npr. rivaroksaban, vorapaksar, varfarin);
- antidepresive (npr. amitriptilin, dezipramin, fluoksetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon);
- lijekove protiv gljivica (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminike (npr. loratidin, feksofenadin);
- antiretrovirusne lijekove, uključujući inhibitore HIV-proteaza (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir), nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz, nevirapin) i druge (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin i delamanid);
- antivirusni lijek za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir i simeprevir);
- lijek za tjeskobu, buspiron;
- lijekove za astmu, teofilin, salmeterol;
- atovakon, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta upale pluća i malarije;
- buprenorfin, koji se koristi za liječenje kronične boli;
- bupropion, koji se koristi za odvikavanje od pušenja;
- lijekove za epilepsiju (npr. karbamazepin, divalproeks, lamotrigin, fenitoin);
- lijekove za srce (npr. dizopiramid, meksiletin i antagonisti kalcijevih kanala, poput amlodipina, diltiazema i nifedipina);
- imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotiroksin (primjenjuje se za liječenje problema sa štitnjačom)

- morfin i njemu slične lijekove, koji se koriste za liječenje jake boli (npr. metadon, fentanil);
- pilule za spavanje (npr. alprazolam, zolpidem) i midazolam u injekcijama;
- trankvilizatore (npr. haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolhicin, lijek za liječenje gihta.

Neke lijekove nikako ne smijete uzimati s ritonaviro. Oni su navedeni u dijelu 2, u dijelu „Nemojte uzimati Ritonavir Mylan”.

### **Uzimanje hrane i pića s lijekom Ritonavir Mylan**

Ritonavir Mylan tablete treba uzimati s hranom.

### **Trudnoća i dojenje**

**Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, vrlo je važno da se obratite svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.**

Postoji mnogo podataka o primjeni ritonavira (djelatna tvar lijeka Ritonavir Mylan) tijekom trudnoće. Trudnice su uglavnom primale ritonavir nakon prva tri mjeseca trudnoće u manjim dozama (kao pojačivač) zajedno s drugim inhibitorima proteaza. Čini se da ritonavir ne povećava izgleda za pojavu porođajnih nedostataka u usporedbi s općom populacijom.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se HIV infekcija može prenijeti na dijete putem majčinog mlijeka.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ritonavir Mylan može izazvati omaglicu. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima i strojevima.

### **Ritonavir Mylan sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 87,75 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj tableti. To odgovara 4,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebno pet ili više tableta dnevno kroz duže vrijeme, osobito ako vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

## **3. Kako uzimati Ritonavir Mylan**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uzmite ovaj lijek jednom ili dva puta na dan, svaki dan s hranom.

Ritonavir Mylan tablete moraju se progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

Preporučene doze lijeka Ritonavir Mylan:

- ako se Ritonavir Mylan koristi za pospješavanje učinaka drugih lijekova za HIV, uobičajena doza za odrasle je 1 do 2 tablete jedanput ili dva puta na dan. Više potankosti o preporučenim dozama, uključujući doziranje u djece, naći ćete u uputi o lijeku za lijek za HIV u kombinaciji s kojim se Ritonavir Mylan daje.
- ako Vam liječnik propiše punu dozu, odrasli će možda početi uzimati po 3 tablete ujutro i 3 tablete 12 sati kasnije, postupno povećavajući dozu tijekom razdoblja od najviše 14 dana, do pune doze od 6 tableta dva puta na dan (ukupno 1200 mg dnevno). Liječenje djece (2 – 12 godina) počinje dozom manjom od te pa se i ona postupno povećava do one maksimalno dopuštene za njihovu težinu.

Liječnik će Vam objasniti koju dozu uzimati.

Drugi oblici ovog lijeka mogu biti prikladniji za djecu koja imaju poteškoća s gutanjem tableta.

Ritonavir Mylan morate uzimati svaki dan kako bi se kontrolirao HIV, bez obzira na to koliko se bolje osjećate. Bude li Vas koja nuspojava sprječavala da uzimate Ritonavir Mylan prema uputi, odmah to recite svom liječniku. Za vrijeme dok traje proljev, liječnik će možda odlučiti da Vas treba dodatno motriti.

Uvijek imajte pri ruci dovoljno lijeka Ritonavir Mylan, tako da Vam ne ponestane. Kada putujete ili morate ostati u bolnici, uvijek pazite da imate dovoljno lijeka Ritonavir Mylan do pribavljanja nove zalihe.

### **Ako uzmete više lijeka Ritonavir Mylan nego što ste trebali**

Uzmete li previše ritonavira, mogu se javiti utmulost, trnci ili osjećaj bockanja. Ako shvatite da ste uzeli više lijeka Ritonavir Mylan nego što je trebalo, javite se odmah svome liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice.

### **Ako ste zaboravili uzeti Ritonavir Mylan**

Ako propustite dozu, uzmite tu propuštenu što prije. Ako je blizu vrijeme za uzimanje iduće doze, jednostavno uzmite tu iduću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Ritonavir Mylan**

Čak i ako se budete osjećali bolje, nemojte prestati uzimati Ritonavir Mylan a da se prethodno ne posavjetujete sa svojim liječnikom. Uzimanjem lijeka Ritonavir Mylan kao što je preporučeno imate najveće izgleda odgoditi pojavu rezistencije na lijekove.

## **4. Moguće nuspojave**

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, i ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz to, nuspojave ritonavira, kada se koristi s drugim antiretrovirusnim lijekovima, ovise i o tim drugim lijekovima.

Stoga je važno da pažljivo pročitate i dio o nuspojavama u uputama o lijeku za te druge lijekove.

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol u gornjem ili donjem dijelu želuca
- povraćanje
- proljev (može biti težak)
- mučnina
- navale crvenila, osjećaj vrućine
- glavobolja
- omaglica
- grlobolja
- kašalj
- nadražen želudac ili probavne tegobe
- osjećaj tmaca ili utmulosti u dlanovima, stopalima ili oko usana i ustiju
- osjećaj slabosti/umora
- loš okus u ustima
- oštećenje živaca koje može uzrokovati slabost i bol
- svrbež
- osip
- bol u zglobovima i leđima



**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- alergijske reakcije, uključujući kožni osip (može biti crven, uzdignut, praćen svrbežom), jako oticanje kože i drugih tkiva
- nesanica (insomnija)
- tjeskoba
- povišen kolesterol
- povišeni trigliceridi
- giht
- krvarenje u želucu
- upala jetre i žuta boja kože ili bjeloočnica
- učestalije mokrenje
- smanjena bubrežna funkcija
- napadaji
- snižene razine trombocita
- žeđ (dehidracija)
- neuobičajeno jake menstruacije
- vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- ulceracija usta
- bol, osjetljivost ili slabost mišića
- vrućica
- gubitak tjelesne težine
- nalazi laboratorijskih pretraga: promjene nalaza krvnih pretraga (npr. biokemijskih pokazatelja i krvne slike)
- smetenost
- poteškoće u koncentraciji
- nesvjestica
- zamagljen vid
- oticanje dlanova i stopala
- visok krvni tlak
- nizak krvni tlak i osjećaj nesvjestice pri uspravljanju
- hladnoća u dlanovima i stopalima
- akne

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- srčani udar
- šećerna bolest
- zatajenje bubrega

**Rijetke:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teška ili za život opasna kožna reakcija, uključujući pojavu mjehurića (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksija)
- visoke razine šećera u krvi

**Nepoznate:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci

Recite svome liječniku ako imate mučninu ili povraćate, ili ako imate bolove u želucu, jer to mogu biti znakovi upale gušterače. Također kažite liječniku ako se jave ukočenost i tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu) i otežano kretanje jer to mogu biti znakovi osteonekroze. Pogledajte i dio 2. **Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Ritonavir Mylan.**

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B bilo je prijava pojačanog krvarenja za vrijeme uzimanja ovog lijeka ili drugih inhibitora proteaza. Dogodi li se to Vama, odmah potražite savjet liječnika.

U bolesnika koji su uzimali ritonavir bilo je prijava poremećenih nalaza jetrene funkcije, hepatitisa (upala jetre) i rijetko žutice. Neki su bolesnici bolovali od drugih bolesti ili su uzimali druge lijekove. U bolesnika s bolešću jetre ili hepatitisom može se bolest jetre pogoršati.

Bilo je prijava boli, osjetljivosti i slabosti u mišićima, posebno pri uzimanju lijekova za snižavanje kolesterola u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. U rijetkim su slučajevima ti mišićni poremećaji bili ozbiljni (rabdomioliza). U slučaju neobjašnjivih ili neprekidnih bolova, osjetljivosti, slabosti ili grčeva u mišićima, prestanite uzimati lijek i što prije se javite svome liječniku ili u hitnu službu najbliže bolnice.

Jave li se pri uzimanju lijeka Ritonavir Mylan bilo koji simptom koji upućuje na alergijsku reakciju, poput osipa, koprivnjače ili otežanog disanja, o tome što prije obavijestite svog liječnika.

**Pogorša li se bilo koja nuspojava, ili ako zamijetite nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, molimo javite se svome liječniku, ljekarniku ili hitnoj službi, a ako je riječ o hitnom slučaju, odmah potražite liječničku pomoć.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ritonavir Mylan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Za bocu od polietilena visoke gustoće (HDPE): Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 45 dana.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ritonavir Mylan sadrži**

- Djelatna tvar je ritonavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.
- Drugi sastojci u tableti su: kopovidon, sorbitanlaurat, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, natrijev klorid, natrijev stearyl fumarat (pogledajte dio 2. „Ritonavir Mylan sadrži natrij”).
- Ovojnicu tablete čine: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogoli, hidroksipropilceluloza, talk, žuti željezov oksid (E172), koloidni, bezvodni silicijev dioksid, polisorbat 80.

### **Kako Ritonavir Mylan izgleda i sadržaj pakiranja**

Ritonavir Mylan filmom obložene tablete su žute, bikonveksne, s ukošenim rubom i oblika kapsule, s oznakom „M163” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ritonavir Mylan filmom obložene tablete dostupne su u plastičnim bočicama sa zatvaračima s navojem i aluminijskom indukcijски zavarenom pokrovnom folijom, s 30, 90 ili 100 tableta te u višestrukim pakiranjima s 90 tableta koja čine 3 bočice od kojih svaka sadrži 30 tableta. Bočice sadrže sredstvo za sušenje. Nemojte jesti sredstvo za sušenje.

Lijek je dostupan i u blister pakiranju koje sadrži 30 i 90 tableta i u perforanim blister pakiranjima s jediničnim dozama od 30 x 1 i 90 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix 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

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.