

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro (*ritonavirum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 87,75 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Geltona, kapsulės formos, iš abiejų pusių išgaubta, nuožulniais kraštais, plėvele dengta, maždaug 19,1 mm x 10,2 mm tabletė su „M163“ išspaudu vienoje pusėje, kurios kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ritonaviras skiriamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV-1 infekuotiems asmenims gydyti (suaugusiesiems bei 2 metų ir vyresniems vaikams).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ritonavir Mylan turi skirti gydytojai, turintys ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Kai ritonaviras yra skiriamas kartu su kitais proteazių inhibitoriais kaip farmakokinetinis sustiprintojas, reikia susipažinti su rekomendacijomis būtent to proteazės inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje.

Patvirtintas šių ŽIV-1 proteazių inhibitorių nurodytų dozių vartojimas su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju.

Suaugusiesiems

600 mg amprenaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

300 mg atazanaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą.

700 mg fosamprenaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

Lopinaviro derinyje su ritonaviru (lopinaviras/ritonaviras) 400 mg/100 mg arba 800 mg/200 mg;

1000 mg sakvinaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą antiretrovirusinį gydymą (ARG) gavusiems pacientams. ARG negavusiems pacientams, gydymą pradėti 500 mg

sakvinaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą pirmąsias 7 dienas, po to vartoti 1000 mg sakvinaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

500 mg tipranaviro du kartus per parą ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą (tipranaviras kartu su ritonaviru neturi būti vartojamas gydymo negavusiems pacientams);

600 mg darunaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą ARG gavusiems pacientams. 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą gali vartoti kai kurie ARG gavę pacientai. Daugiau informacijos apie vieną kartą per parą skiriamą vaistinį preparatą ARG gavusiems pacientams yra pateikta darunaviro preparato charakteristikų santraukoje. 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą anksčiau ARG negavusiems pacientams.

Vaikams ir paaugliams

Ritonavirą rekomenduojama vartoti 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams. Su kitomis dozavimo rekomendacijomis susipažinkite kitų proteazių inhibitorių, kuriuos galima skirti kartu su ritonaviru, informacinėje medžiagoje.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ritonaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, todėl jį, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reiktų atsargiai skirti pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, atsižvelgiant į tai, koks proteazių inhibitorius yra skiriamas kartu su ritonaviru. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo klirens sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas. Specialią informaciją apie dozavimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, skaitykite kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ritonavirą kaip farmakokinetinį sustiprintoją negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekompensacijos fazėje (žr. 4.3 skyrių). Nebuvo atlikta farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškė pastovus sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C* laipsnis), nesant dekompensacijos todėl, skiriant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reikia būti atsargiems, nes gali padidėti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus koncentracija. Reikia perskaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktą specifinę dozavimo informaciją šioje pacientų populiacijoje.

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip antiretrovirusinį vaistą

Suaugusiesiems

Rekomenduojama ritonaviro dozė yra po 600 mg (6 tabletės) du kartus per parą (viso 1200 mg per parą).

Vaistinis preparatas toleruojamas geriau, jei gydymo pradžioje dozė didinama laipsniškai.

Iš pradžių vartoti po 300 mg (3 tabletes) 2 kartus per parą tris dienas, paskui ne ilgiau kaip per 14 dienų didinti po 100 mg (1 tabletę) du kartus per parą iki 600 mg du kartus per parą dozės. Pacientai neturi vartoti po 300 mg du kartus per parą ilgiau kaip 3 dienas.

Vaikų populiacijai (2 metų ir vyresniems)

Rekomenduojama ritonaviro dozė vaikams yra po 350 mg/m² du kartus per parą (bet ne daugiau kaip 600 mg du kartus per parą). Ritonavirą pradėti vartoti nuo 250 mg/m² ir didinti kas 2 ar 3 dienas po 50 mg/m² du kartus per parą.

Šiai populiacijai gali būti tinkamesnės kitos vaistinio preparato formos arba stiprumai.

Vyresniems vaikams vartojant palaikomąją dozę kitas farmacinės formos galima keisti tabletėmis.

1 lentelė. Miltelių geriamajai suspensijai dozės keitimas tabletėmis vaikams

Miltelių geriamajai suspensijai dozė	Tablečių dozė
175 mg (2,2 ml) du kartus per parą	200 mg ryte ir 200 mg vakare
350 mg (4,4 ml) du kartus per parą	400 mg ryte ir 300 mg vakare
437,5 mg (5,5 ml) du kartus per parą	500 mg ryte ir 400 mg vakare
525 mg (6,6 ml) du kartus per parą	500 mg ryte ir 500 mg vakare

Dėl nepakankamų saugumo ir efektyvumo duomenų, jaunesniems kaip 2 metų vaikams ritonaviro skirti nerekomenduojama.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Gavus farmakokinetikos duomenis paaiškėjo, kad senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dar nėra specifinių šiai pacientų grupei duomenų, todėl specifinių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, todėl manoma, kad bendrojo klirensa sumažėjimo pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebūna. Kadangi ritonaviras labai jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad žymesnį jo kiekį galima būtų pašalinti atliekant hemodializę ar peritoninę dializę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Daugiausia ritonaviro metabolizuojama ir išskiriama kepenyse. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad nebūtina koreguoti dozę pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių). Ritonaviro negalima skirti asmenims, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunesniems kaip 2 metų amžiaus vaikams ritonaviro saugumas ir veiksmingumas nenustatytas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų nėra.

Vartojimo metodas

Ritonavir Mylan plėvele dengtas tabletes geriausiai gerti valgant (žr. 5.2 skyrių).

Ritonavir Mylan plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nekramtant, jų negalima laužyti ar smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Jei ritonavirą skirate kaip kitų proteazių inhibitorių farmakokinetinį sustiprintoją, kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje paskaitykite informaciją apie kontraindikacijas.

Ritonaviro, kaip farmakokinetikos sustiprintojo arba kaip antiretrovirusinio vaistinio preparato, negalima skirti pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga.

Tyrimai *in vivo* ir *in vitro* parodė, kad ritonaviras yra stiprus CYP3A ir CYP2D6 medijuojamo metabolizmo inhibitorius. Toliau išvardytus vaistinius preparatus draudžiama vartoti kartu su ritonaviru, jei apie tai nėra pažymėta atskirai, draudimas vartoti pagrįstas tuo, kad ritonaviras gali slopinti kartu skiriamo vaistinio preparato metabolizmą, dėl to sustiprėja kartu skiriamo vaistinio preparato veikimas ir padidėja kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reiškinių rizika.

Ritonaviro moduliuojantis poveikis fermentams gali priklausyti nuo dozės. Su kai kuriais preparatais kontraindikacijos labiau atitinka, jei ritonaviras skiriamas, kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas, o ne kaip farmakokinetinis sustiprintojas (pvz., rifabutinas ir vorikonazolas).

2 lentelė. Vaistiniai preparatai, kurių negalima vartoti kartu su ritonaviru

Vaistinių preparatų grupė	Grupei priklausantys vaistiniai preparatai	Paaiškinimas
Padidėja ar sumažėja kartu skiriamų vaistinių preparatų koncentracijos		
α_1 -adrenoreceptorių antagonistai	Alfuzozinas	Padidėja alfuzozino koncentracija plazmoje, dėl to gali atsirasti didelio laipsnio hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).
Analgetikai	Petidinas, piroksikamas, propoksifenas	Padidėja norpetidino, piroksikamo ir propoksifeno koncentracija plazmoje. Todėl dėl šių vaistų poveikio padidėja sunkaus kvėpavimo sutrikimo, hematologinių ligų ar kitų nepageidaujamų šių vaistų poveikių rizika.
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką, įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų lizės sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės titravimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Padidėja amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono, chinidino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja aritmijų arba kitų rimtų nepageidaujamų šių vaistų poveikių rizika.
Antibiotikai	Fuzidino rūgštis	Padidėja fuzidino rūgšties ir ritonaviro koncentracija plazmoje.
Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai	Vorikonazolas	Kartu skirti ritonavirą (po 400 mg du kartus per parą ir daugiau) ir vorikonazolą draudžiama, nes sumažėja vorikonazolo koncentracija plazmoje ir gydymas gali būti neefektyvus (žr. 4.5 skyrių).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistų sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Vaistiniai preparatai nuo podagros	Kolchicinas	Galimos sunkios ir (ar) gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir (ar) kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Prieš mikobakterijas veikiantys vaistiniai preparatai	Rifabutinas	Kartu skiriant ritonavirą (po 500 mg du kartus per parą), kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą ir rifabutiną, padidėja rifabutino koncentracija serume ir nepageidaujamų reakcijų, įskaitant uveitą, rizika (žr. 4.4 skyrių). Rekomendacijos dėl ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, vartojimo išdėstytos 4.5 skyriuje.

Vaistinių preparatų grupė	Grupei priklausantys vaistiniai preparatai	Paaiškinimas
Antipsichotikai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Klozapinas, pimozidas	Padidėja klozapino ir pimozido koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistų sukeltų rimtų hematologinių sutrikimų ir kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika.
	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Ergotamino dariniai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Padidėja ergotamino darinių koncentracija plazmoje, dėl to ūmiai pasireiškia ergotamino toksinis poveikis, įskaitant vazospazmą ir išemiją.
Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas	Cisapridas	Padidėja cisaprido koncentracija plazmoje. Todėl išauga šio vaisto sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėja simvastatino ir lovastatino koncentracija plazmoje, todėl išauga miopatijų rizika, įskaitant rbdomiolizę (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
PDE5 inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
	Sildenafilis	Negalima skirti tik plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje, o tai sąlygoja nepageidaujamų reiškinių, susijusių su sildenafiliu, pasireiškimą (įskaitant hipotenziją ir alpimą). Norint skirti sildenafilį erekcijos sutrikimų gydymui (žr. 4.4 skyrių).
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
Raminantys / migdomieji vaistiniai preparatai	Klorazepatas, diazepamamas, estazolamas, flurazepamamas, geriamoji midazolamo forma ir triazolamas	Padidėja klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, geriamosios midazolamo formos ir triazolamo koncentracija plazmoje. Todėl išauga šių vaistų stipraus sedacinio poveikio ir kvėpavimo slopinimo rizika (perspėjimus dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje).
Sumažėja ritonaviro vaistinio preparato koncentracija		
Augaliniai preparatai	Jonažolė	Su augaliniais preparatais, turinčiais jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), dėl sumažėjusios koncentracijos plazmoje ir susilpnėjusio ritonaviro veikimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Ritonaviras nėra skirtas ŽIV-1 infekcijai ar AIDS išgydyti. Pacientams, gydomiems ritonaviru ar bet kokiais kitais antiretrovirusiniais vaistais preparatais, vis viena gali išsivystyti oportunistinės infekcijos ar atsirasti kitų ŽIV-1 infekcijos komplikacijų.

Ritonavirą vartojant, kaip farmakokinetinį sustiprintoją su kitais proteazės inhibitoriais (PI), reikia atsižvelgti į visus perspėjimus ir laikytis atsargumo priemonių, kurios taikomos skiriant atitinkamą PI, todėl reikia perskaityti skiriamo PI preparato charakteristikų santrauką.

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Pacientai, kuriems yra lėtinis viduriavimas arba kuriems pasireiškia malabsorbcija

Ypač atidžiai reikia stebėti pradėjusius viduriuoti pacientus. Santykinai dažnas viduriavimas, vartojant ritonavirą, gali pabloginti šio vaistinio preparato ar kitų kartu vartojamų preparatų rezorbciją ir veiksmingumą (nes sutrikdomas gydymo režimas). Sunkus ilgiau trunkantis vėmimas ir (ar) viduriavimas, susiję su ritonaviro vartojimu, gali pabloginti inkstų funkciją. Todėl rekomenduojama stebėti inkstų funkciją pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas.

Hemofilija

Gauta pranešimų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontaniškas odos hematomas ir hemartrozes A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip pusei šių pacientų gydymas proteazės inhibitoriumi buvo tęsiamas arba, jeigu buvo pertrauktas, atnaujintas. Manoma, kad yra priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Pankreatitas

Pankreatitą reikia įtarti, pasireiškus klinikiniams (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratoriniams (padidėjusiam serumo lipazės ar amilazės aktyvumui) ligos požymiams. Pacientus, kuriems atsiranda šie požymiai, reikia ištirti, o diagnozavus pankreatitą, gydymą ritonaviru nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius atsistatant imunitetui, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kepenų liga

Ritonaviro negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekomensacijos fazėje. (žr. 4.2 skyriuje). Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, yra didesnis pavojus, kad gali pasireikšti sunkios ir galimai mirtinos kepenų nepageidaujamos reakcijos. Jeigu kartu skiriami priešvirusiniai vaistiniai preparatai hepatitui B ar C gydyti, susipažinkite su informacija apie šiuos atitinkamus vaistus.

Pacientams, kuriems jau yra sutrikusi kepenų funkcija, pvz., lėtinis aktyvus hepatitas, padažėja kepenų funkcijos sutrikimų, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų liga blogėja, gydymą reikia prtraukti ar nutraukti.

Inkstų liga

Kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo klirensa sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešta apie inkstų funkcijos nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, kreatinino koncentracijos padidėjimą, hipofosfatemiją ir proksimalinių inkstų kanalėlių sutrikimą – tubulopatiją (įskaitant *Fanconi* sindromą), klinikinėje praktikoje vartojant tenofoviro dizoproksilio fumarato (DF) (žr. 4.8 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokados atvejų ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų arba, kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistinių preparatų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams ritonaviro reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą

Vartojant ritonavirą, kaip prieš retrovirusus veikiančią medžiagą, reikia atsižvelgti į šiuos įspėjimus ir atsargumo priemones. Skiriant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją 100 mg ir 200 mg dozėmis, šie įspėjimai ir atsargumo priemonės nebegalioja. Skiriant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reikia atsižvelgti į visus aprašytus to konkretaus PI įspėjimus ir atsargumo priemones, todėl, norint sužinoti, ar žemiau aprašoma informacija šiuo atveju tinka, reikia perskaityti to konkretaus PI preparato charakteristikų santrauką, 4.4 skyrių.

PDE5 inhibitoriai

Ypač atsargiai ritonavirą vartojantiems pacientams skirti sildenafilį ar tadalafilį erekcijos sutrikimų gydymui. Tikėtina, kad ritonaviras, vartojamas su šiais vaistinėmis preparatais, žymiai padidins jų koncentraciją, todėl gali atsirasti su tuo susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija ir ilgalaikė erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilio ar vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių). Negalima kartu skirti sildenafilio ir ritonaviro plautinės hipertenzijos gydymui (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai

HMG-KoA reduktazės inhibitorių simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A, todėl nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simvastatinu ar lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos, taip pat rbdomiolizės rizikos. Taip pat reikia būti atsargiems ir apsvaistyti ritonaviro dozės sumažinimą, kai kartu skiriamas atorvastatinas, kurį mažiau metabolizuoja CYP3A. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaisto buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Kartu su ritonaviru, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją ar kaip antiretrovirusinį vaistinio preparato, reikia vartoti mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A ir manoma, kad sąveika su ritonaviru neturėtų įvykti. Jei reikia gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicinas

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną sąveiką pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Digoksinas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes vartojant ritonavirą su digoksinu, padidėja digoksino koncentracija. Laikui bėgant, padidėjusi digoksino koncentracija gali sumažėti (žr. 4.5 skyrių).

Paskyrus ritonavirą pacientams, jau vartojantiems digoksiną, digoksino dozę reikia sumažinti iki pusės įprastinės paciento dozės, ir pacientus reikia keletą savaičių stebėti atidžiau nei įprasta po to, kai buvo kartu paskirtas ritonaviras ir digoksinas.

Pradedant gydymą digoksinu pacientams, jau vartojantiems ritonavirą, digoksino vartojimą reikia pradėti labiau palaipsniui, negu įprasta. Šio periodo metu digoksino koncentraciją reikia stebėti atidžiau, nei paprastai; jei reikia, pakoreguoti dozę pagal klinikinius, elektrokardiogramos ir digoksino koncentracijos duomenis.

Etinilestradiolis

Gydantis ritonaviru terapinėmis ar mažesnėmis dozėmis, reiktų naudoti barjerines ar kitas nehormonines kontracepcijos priemones, nes kartu su kontraceptikais, kurių sudėtyje yra estradiolio, skiriant ritonavirą, gali pasireikšti silpnėsnis efektas ir pasikeisti gimdos kraujavimų pobūdis.

Gliukokortikoidai

Ritonaviro vartoti kartu su flutikazonu arba kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami per CYP3A4, nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio keliami rizika, įskaitant Cushing'o sindromą ir antinksčių slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Trazodonas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja trazodoną. Trazodonas yra CYP3A4 substratas ir, vartojant jį su ritonaviru, tikimasi, jog žymiai padidės trazodono koncentracija. Vienkartinės dozės sąveikos tyrimo, atlikto su sveikais savanoriais, metu buvo pastebėtos nepageidaujamos reakcijos: pykinimas, svaigulys, hipotenzija ir sinkopė (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabanas

Nerekomenduojama vartoti ritonaviro, jei pacientas vartoja rivaroksabaną, dėl padidėjusio kraujavimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Riociguatas

Kartu vartoti ritonaviro nerekomenduojama dėl galimo riociguato ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Vorapaksaras

Kartu vartoti ritonaviro nerekomenduojama dėl galimo vorapaksaro ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Bedakvilinas

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl to gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika. Todėl bedakvilino ir ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, bedakviliną su ritonaviru kartu reikia vartoti atsargiai. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino preparato charakteristikų santrauką).

Delamanidas

Skiriant delamanidą kartu su stipru CYP3A4 inhibitoriumi (ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido preparato charakteristikų santrauką).

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Kartu skiriamų mažų ritonaviro dozių ir ŽIV proteazės inhibitorių sąveikos pobūdis priklauso nuo to, koks specifinis proteazės inhibitorius skiriamas kartu.

Apie veikimą ir mechanizmus, kurie galimai turi įtakos PI tarpusavio sąveikai, skaitykite 4.5 skyriuje. Taip pat prašom perskaityti konkretaus naudojamo PI preparato charakteristikų santrauką.

Sakvinaviras

Didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių du kartus per parą skirti negalima. Nustatyta, kad didesnių ritonaviro dozių vartojimas susijęs su didesniu nepageidaujamų reakcijų dažnumu. Vienu metu skiriant sakvinavirą ir ritonavirą atsirado sunkių nepageidaujamų reakcijų dažniausiai – diabetinė ketoacidozė arba kepenų funkcijos sutrikimų, ypač tiems pacientams, kurie iki tol sirgo kepenų ligomis.

Sakvinaviro / ritonaviro negalima skirti kartu su rifampicinu dėl stipraus toksinio poveikio kepenims rizikos (pasireiškia kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimu), kai visi trys vaistiniai preparatai skiriami kartu (žr. 4.5 skyrių).

Tipranaviras

Skiriant kartu su 200 mg ritonaviro, buvo klinikinių hepatito ir dekompenсуoto kepenų nepakankamumo atvejų, įskaitant ir keletą mirties atvejų. Reikia ypač atidžiai stebėti lėtiniu B arba C hepatitu sergančius pacientus, nes šiems pacientams stipriau pasireiškia toksinis poveikis kepenims.

Draudžiama skirti mažesnes kaip 200 mg ritonaviro dozes du kartus per parą, nes tai gali pakenkti sudėtinio preparato efektyvumui.

Fosamprenaviras

Fosamprenaviro ir didesnių, kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant du kartus per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas dar neatliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakenkti šios kombinacijos saugumui, todėl tai daryti nerekomenduojama.

Atazanaviras

Atazanaviro ir didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant kartą per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas dar neatliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakenkti atazanaviro saugumui (gali pasireikšti poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl to daryti nerekomenduojama. Tik kai atazanaviras ir ritonaviras skiriami kartu su efavirenzu, galima svarstyti ritonaviro paros dozės didinimo galimybes iki 200 mg per parą. Tokiu atveju turi būti užtikrintas pastovus klinikinės būklės sekimas. Taip pat perskaitykite atazanaviro preparato charakteristikų santrauką.

Pagalbinės medžiagos

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 87,75 mg natrio, tai atitinka 4,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Maksimali šio vaistinio preparato paros dozė atitinka 53 % PSO rekomenduojamos natrio paros normos.

Ritonaviro sudėtyje yra didelis natrio kiekis. Į tai turi būti atsižvelgiama, kai kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ritonaviro dozavimas, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinių preparatą

Ritonaviro afinitetas kai kurioms citochromo P450 (CYP) izoformoms yra labai didelis, oksidacijos procesų slopinimą galima būtų pavaizduoti taip: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavirą vartojant kartu su kitais pirmaisia CYP3A metabolizuojamais vaistiniais preparatais, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali sustiprėti ar pailgėti jų terapinis ar nepageidaujamas poveikis. Slopinamasis ritonaviro poveikis CYP3A4 atskiriems vaistiniams preparatams (pvz., alprazolamui) gali per tam tikrą laiką susilpnėti. Ritonaviras taip pat pasižymi stipriu afinitetu P-glikoproteinui, jis gali slopinti šios transportinės medžiagos veikimą. Ritonaviro (skiriant kartu su proteazių inhibitoriais arba be jų) P glikoproteino veikimą slopinantis poveikis gali susilpnėti per tam tikrą laiką (pvz., su digoksinu ir feksofenadinu – žr. žemiau esančią lentelę „Ritonaviro poveikis ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams“). Ritonaviras gali skatinti per CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 grandis vykstančius gliukuroninimo ir oksidacijos procesus, todėl gali greitėti kai kurių šiais būdais metabolizuojamų vaistinių preparatų biotransformacija, dėl ko gali sumažėti šių preparatų sisteminė ekspozicija ir susilpnėti ar sutrumpėti jų sukeliamas terapinis poveikis.

Svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, skiriant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją, taip pat galite rasti kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistiniai preparatai, keičiantys ritonaviro koncentraciją

Ritonaviro koncentracija serume gali sumažėti, kai kartu vartojami augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Taip būna dėl to, kad jonažolė indukuoja vaistinių preparatų metabolizuojančius fermentus. Todėl augalinių jonažolės turinčių preparatų draudžiama vartoti kartu su ritonaviru. Jei pacientas jau gydomas jonažole, jos vartojimą reikia nutraukti ir, jei įmanoma, nustatyti viruso kiekį. Ritonaviro koncentracija gali padidėti nustojus vartoti jonažolę. Ritonaviro dozę gali tekti koreguoti. Indukuojamasis poveikis gali trukti mažiausiai 2 savaites nutraukus gydymą jonažole (žr. 4.3 skyrių).

Ritonaviro koncentracija serume gali pakisti, atskirai paskyrus kitų vaistinių preparatų (pvz., delavirdino, efavirenzo, fenitoino ir rifampicino). Ši tarpusavio sąveika yra aprašyta žemiau esančioje vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ritonaviro vartojimas

Žemiau esančiose lentelėse pateikta informacija apie ritonaviro ir proteazių inhibitorių, antiretrovirusinių vaistinių preparatų, ne proteazių inhibitorių, ir kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

3 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C _{min}
Amprenaviras	600 kas 12 h	100 kas 12 h	Amprenaviras ²	↑ 64 %	↑ 5 kartus
Ritonaviras padidina amprenaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas du kartus per parą skiriamo 600 mg amprenaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, saugumas ir veiksmingumas. Dėl toksinio sudėtinių vaistų dalių poveikio rizikos geriamojo ritonaviro tirpalo kartu su amprenaviro geriamuoju tirpalu negalima skirti vaikams. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti amprenaviro preparato charakteristikų santraukoje.					
Atazanaviras	300 kas 24 h	100 kas 24 h	Atazanaviras Atazanaviras ¹	↑ 86 % ↑ 2 kartus	↑ 11 kartų ↑ 3-7 kartus
Ritonaviras padidina atazanaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas vieną kartą per parą skiriamo 300 mg atazanaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, saugumas ir veiksmingumas gydant pacientus, gavusius gydymą ir anksčiau. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti atazanaviro preparato charakteristikų santraukoje.					
Darunaviras	600, vienkartinai	100 kas 12 h	Darunaviras	↑ 14 kartų	
Ritonaviras padidina darunaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, darunavirą reikia skirti kartu su ritonaviru. Didesnių nei 100 mg ritonaviro du kartus per parą dozių skyrimas su darunaviru netirtas. Daugiau informacijos pateikta darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.					
Fosamprenaviras	700 kas 12 h	100 kas 12 h	Amprenaviras	↑ 2,4 karto	↑ 11 kartų
Ritonaviras padidina amprenaviro (esančio fosamprenaviro sudėtyje) koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, su ritonaviru reikia skirti fosamprenaviro. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas du kartus per parą skiriamo 700 mg fosamprenaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, saugumas ir veiksmingumas. Didesnių nei 100 mg ritonaviro dozių skyrimas su fosamprenaviru du kartus per parą nebuvo ištirtas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti fosamprenaviro preparato charakteristikų santraukoje.					
Indinaviras	800 kas 12 h	100 kas 12 h	Indinaviras ³	↑ 178 %	NN
			Ritonaviras	↑ 72 %	NN
	400 kas 12 h	400 kas 12 h	Indinaviras ³	↔	↑ 4 kartus
			Ritonaviras	↔	↔
Ritonaviras padidina indinaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaisto du kartus per parą. Skirti ritonavirą (po 100 mg du kartus per parą) ir indinavirą (800 mg du kartus per parą) kartu reikia labai atsargiai, nes gali padidėti inkstų akmenligės rizika.					

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C _{min}
Nelfinaviras	1250 kas 12 h	100 kas 12 h	Nelfinaviras	↑ nuo 20 iki 39 %	NN
	750, vienkartinai	500 kas 12 h	Nelfinaviras	↑ 152 %	NN
			Ritonaviras	↔	↔
Ritonaviras padidina nelfinaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaisto du kartus per parą.					
Sakvinaviras	1000 kas 12 h	100 kas 12 h	Sakvinaviras ⁴	↑ 15 kartų	↑ 5 kartus
			Ritonaviras	↔	↔
	400 kas 12 h	400 kas 12 h	Sakvinaviras ⁴	↑ 17 kartų	NN
			Ritonaviras	↔	↔
Ritonaviras padidina sakvinaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Sakvinavirą galima skirti tiksliai kartu su ritonaviru. Skiriant po 100 mg ritonaviro du kartus per parą ir 1000 mg sakvinaviro du kartus per parą, sakvinaviro sisteminis poveikis pasireiškia ilgiau kaip 24 valandas, panašiai ar intensyviau, nei skiriant sakvinavirą po 1200 mg tris kartus per parą, kartu neskiriant ritonaviro.					
Klinikinių tarpusavio sąveikos tyrimų, atliktų su sveikais savanoriais, metu skiriant rifampicino po 600 mg vieną kartą per parą kartu su 1000 mg sakvinaviro ir 100 mg ritonaviro, du kartus per parą, buvo pastebėtas stiprus hepatotoksinis poveikis, transaminazių aktyvumas padidėjo iki 20 kartų ir daugiau virš viršutinės normos po to, kai vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu nuo 1 iki 5 dienų. Sakvinaviro/ritonaviro kartu su rifampicinu skirti negalima dėl stipraus hepatotoksinio poveikio rizikos.					
Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti Isakvinaviro preparato charakteristikų santraukoje.					
Tipranaviras	500 kas 12 h	200 kas 12 h	Tipranaviras	↑ 11 kartų	↑ 29 kartus
			Ritonaviras	↓ 40 %	NN
Ritonaviras padidina tipranaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, tipranavitą reikia skirti su mažomis ritonaviro dozėmis. Mažesnių kaip 200 mg ritonaviro dozių du kartus per parą kartu su tipranaviru skirti negalima, nes gali pakisti šios vaistų kombinacijos efektyvumas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti tipranaviro preparato charakteristikų santraukoje.					

NN: nenustatyta.

¹ Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai vieną kartą per parą skiriamu atazanaviru po 400 mg.

² Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai du kartus per parą skiriamu amprenaviru po 1200 mg.

³ Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai tris kartus per parą skiriamu indinaviru po 800 mg.

⁴ Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai tris kartus per parą skiriamu sakvinaviru po 600 mg.

4 lentelė. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai, ne proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartus skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C_{min}
Didanozinas	200 kas 12 h	600 kas 12 h, po 2 h	Didanozinas	↓ 13 %	↔
Kadangi ritonavirą rekomenduojama gerti valgio metu, o didanoziną reikėtų vartoti, kai skrandis yra tuščias, tarp dozių vartojimo turėtų būti 2,5 h intervalas. Dozių keisti nereikia.					
Delavirdine	400 kas 8 h	600 kas 12 h	Delavirdinas ¹ Ritonaviras	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Remiantis palyginimais su anksčiau gautais duomenimis, delavirdino farmakokinetikos ritonaviras neveikia. Vartojant kartu su delavirdinu, gali prireikti mažinti ritonaviro dozę.					
Efavirezas	600 kas 24 h	500 kas 12 h	Efavirezas Ritonaviras	↑ 21 % ↑ 17 %	
Skiriant efavirenzą ir ritonavirą kartu, dozuojant taip, kaip antiretrovirusinius vaistinius preparatus, stebėti dažniau pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai (pvz., svaigulys, pykinimas, parestezijos) ir laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).					
Maravirokas	100 kas 12 h	100 kas 12 h	Maravirokas	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonaviras padidina maraviroko koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Maraviroką galima vartoti kartu su ritonaviru, siekiant padidinti maraviroko ekspoziciją. Daugiau informacijos pateikta maraviroko preparato charakteristikų santraukoje.					
Nevirapinas	200 kas 12 h	600 kas 12 h	Nevirapinas Ritonaviras	↔ ↔	↔ ↔
Kartu skiriant ritonavirą ir nevirapiną, kliniškai reikšmingo poveikio nevirapino ar ritonaviro farmakokinetikai nestebima.					
Raltegraviras	400, vienkartinė dozė	100 kas 12 h	Raltegraviras	↓ 16 %	↓ 1 %
Kartu vartojant ritonavirą ir raltegravirą šiek tiek sumažėja raltegraviro koncentracija.					
Zidovudinas	200 kas 8 h	300 kas 6 h	Zidovudinas	↓ 25 %	NN
Ritonaviras gali paskatinti zidovudino gliukuroninimo procesą, dėl to šiek tiek sumažėja zidovudino koncentracija. Dozių keisti nereikia.					
NN: nenustatyta. 1. Remiamasi lygiagrečių grupių palyginimais.					

5 lentelė. Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai				
Alfuzozinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti afluzozino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Amfetamino derivatai				
Amfetaminas	Ritonaviras, dozuojamas, kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas, gali slopinti CYP2D6, dėl to gali padidėti amfetamino ir jo derivatų koncentracijos. Kartu skiriant šiuos vaistinius preparatus ir ritonavirą, kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (žr. 4.4 skyrių).			
Analgetikai				
Buprenorfinas	16 kas 24 h	100 kas 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfinas			↑ 33 %	↑ 108 %
Gliukuronido metabolitai			↔	↔
Padidėjusi buprenorfino ir jo aktyvių metabolitų koncentracija plazmoje nesukelia klinikai reikšmingų farmakodinamikos pokyčių pacientams, kuriems yra pasireiškusios tolerancija opioidams. Todėl gali nereikėti koreguoti kartu vartojamų buprenorfino ar ritonaviro dozių. Kartu su buprenorfinu vartojant ritonaviro ir kito proteazių inhibitoriaus derinį, reikia laikytis kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktą dozavimo nurodymų.				
Petidinas, piroksikamas, propoksifenas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti norpetidino, piroksikamo ir propoksifeno koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Fentanilis	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją ar kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinama CYP3A4, todėl gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje. Kartu skiriant fentanilį ir ritonavirą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą).			
Metadonas ¹	5, vienkartinė dozė	500 kas 12 h,	↓ 36 %	↓ 38 %
Sustiprėjus gliukuroninimo procesui, gali prireikti didesnės metadono dozės, skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją. Dozę keisti reikėtų, įvertinus paciento klinikinį atsaką į gydymą metadonu.				
Morfinas	Dėl kartu skiriamo ritonaviro (skiriant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) sustiprėjus gliukuroninimo procesui, morfino koncentracija gali sumažėti.			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Antiangininiai vaistiniai preparatai				
Ranolazinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija. Kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).			
Antiaritmikai				
Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono ir chinidino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių)			
Digoksinas	0,5 vienkartinė dozė į veną	300 kas 12 h, 3 dienas	↑ 86 %	NN
	0,4 vienkartinė geriamoji dozė	200 kas 12 h, 13 dienų	↑ 22%	↔
Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo digoksino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas, kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas. Didesnės digoksino koncentracijos stebimos tada, kai pacientams skiriamas ritonaviras, gali sumažėti per tam tikrą laiką, nes vyksta fermentų indukcija (žr. 4.4 skyrių).				
Vaistiniai preparatai astmai gydyti				
Teofilinas ¹	3 mg/kg kas 8 h	500 kas 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 indukcijos gali prireikti didesnės teofilino dozės.				
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai ir kinazės inhibitoriai				
Afatinibas	20 mg vienkartinė dozė	200 kas 12 h/1 h prieš	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg vienkartinė dozė	200 kas 12 h/ vartojant kartu	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg vienkartinė dozė	200 kas 12 h/ po 6 h	↑ 11 %	↑ 5 %

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavi ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
			Koncentracijos serume gali būti padidėjusios dėl krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>Breast Cancer Resistance Protein – BCRP</i>) ir stipraus P-gp slopinimo ritonaviru. AUC ir C _{max} padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Afatinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai (žr. afatinibo PCS). Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.	
Abemaciklibas			Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Reikia vengti kartu vartoti abemaciklibą su ritonaviru. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su abemaciklibu susijusių NRV.	
Apalutamidas			Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti ritonaviro ekspozicija ir gali būti prarastas virusologinis atsakas. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir ritonavirą, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos serume gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Ritonaviro nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.	
Ceritinibas			Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Ceritinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Dozės koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.	
Dazatinibas, nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas			Vartojant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume, o dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinų dažnis.	
Enkorafenibas			Kartu vartojant ritonavirą gali padidėti enkorafenibo koncentracija serume, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.	
Fostamatinibas			Kartu vartojant fostamatinibą ir ritonavirą gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidaujamų reiškinų, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinų, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.	

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavi ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C_{max}
Ibrutinibas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti ibrutinibo koncentracijos serume, todėl gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.			
Neratinibas	Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Neratinibą ir ritonavirą kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).			
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso paros dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS).			
Antikoagulantai				
Rivaroksabanas	10, vienkartinė dozė	600 kas 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
CYP3A ir P-gp slopinimas sukelia rivaroksabano koncentracijos kraujo plazmoje ir farmakodinaminio poveikio padidėjimą, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl vartoti ritonavirą nerekomenduojama pacientams, kurie vartoja rivaroksabaną.				
Vorapaksaras	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Reikia vengti vorapaksaro vartoti kartu su ritonaviru (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).			
Varfarinas	5, vienkartinė dozė	400 kas 12 h		
S-varfarinas			↑ 9 %	↓ 9 %
R-varfarinas			↓ 33%	↔
Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 ir CYP2C9 indukcijos sumažėja R-varfarino koncentracija, stebimas nestiprus farmakokinetinis poveikis S-varfarinui. Sumažėjus R-varfarino koncentracijai, gali susilpnėti antikoaguliacinis veikimas, todėl skiriant varfariną kartu su ritonaviru (dozuojant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją) rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti antikoaguliacinės sistemos parametrus.				

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C_{max}
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai				
Karbamazepinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4, dėl to gali padidėti karbamazepino koncentracija plazmoje. Skiriant karbamazepiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Divalproksas, lamotriginas, fenitoinas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistą, indukuojama oksidacija, veikiant CYP2C9 ir gliukuroninimo procesas, todėl gali sumažėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą. Skiriant fenitoiną, gali sumažėti ritonaviro koncentracija plazmoje.			
Antidepresantai				
Amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas	Dozuojant ritonavirą kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti imipramino, amitriptilino, nortriptilino, fluoksetino, paroksetino arba sertralino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.4 skyrių).			
Dezipraminas	100 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	2-hidroksi metabolito AUC ir C _{max} sumažėjo atitinkamai 15 ir 67%. Skiriant dezipraminą kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama mažinti dezipramino dozę.			
Trazodonas	50, vienkartinė dozė	200 kas 12 h	↑ 2,4 karto	↑ 34 %
	Skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant ritonavirą kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją, buvo pastebėtas su trazodonu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnumo padidėjimas. Skiriant trazodoną kartu su ritonaviru, šią kombinaciją reikia vartoti atsargiai, pradedant trazodono skyrimą nuo mažiausių dozių ir nuolatos atidžiai stebint klinikinį atsaką ir toleruojamumą.			
Podagros gydymas				
Kolchicinas	Vartojant kartu su ritonaviru, kolchicino koncentracija turėtų padidėti. Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną vaistų sąveiką inkstų ir (ar) kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams, gydytiems kolchicinu ir ritonaviru (CYP3A ir P-gp slopinimas) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Žr. kolchicino skyrimo informaciją.			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavir ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Antihistamininiai				
Astemizolas, terfenadinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Feksofenadinas	Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo feksofenadino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas kaip antiretrovirusinis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas, dėl to susidaro didesnės feksofenadino koncentracijos. Padidėjusi feksofenadino koncentracija po kurio laiko gali sumažėti, nes prasideda indukcija.			
Loratadinas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti loratadino koncentracija plazmoje. Skiriant loratadiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Antiinfekciniai vaistiniai preparatai				
Fuzidino rūgštis	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ir fuzidino rūgšties, ir ritonaviro koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Rifabutinas ¹	150 per parą	500 kas 12 h,	↑ 4 kartus	↑ 2,5 karto
25- <i>O</i> -desacetilo rifabutino metabolitas			↑ 38 kartus	↑ 16 kartų
	Dėl didelio rifabutino AUC padidėjimo kartu skirti rifabutiną ir ritonavirą draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Sumažinti rifabutino dozę iki 150 mg tris kartus per savaitę gali prireikti, skiriant tam tikrus PI kartu su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju. Specifines rekomendacijas reikia skaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje. Reiktų įdėmiai perskaityti oficialiai galiojančius nurodymus dėl atitinkamo tuberkulioze sergančių ir ŽIV infekuotų pacientų gydymo.			
Rifampicinas	Nors rifampicinas gali skatinti ritonaviro metabolizmą, nedaug duomenų rodo, kad kartu su rifampicinu vartojant dideles ritonaviro dozes (600 mg du kartus per parą), papildomas fermentus sužadinantis rifampicino poveikis (papildantis tą, kurį sukelia pats ritonaviras) yra nedidelis ir gali nedaryti kliniškai reikšmingo poveikio ritonaviro koncentracijai, kai gydoma didelėmis šio vaisto dozėmis. Ritonaviro poveikis rifampicinui nėra žinomas.			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Vorikonazolas	200 kas 12 h 200 kas 12 h	400 kas 12 h 100 kas 12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Kartu skirti ritonavirą (kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą) ir vorikonazolą draudžiama , nes sumažėja vorikonazolo koncentracija (žr. 4.3 skyrių). Reikia vengti kartu skirti ritonavirą (kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą) ir vorikonazolą, nebent įvertinus naudą ir riziką pacientui būtų patvirtinta, kad vorikonazolo vartojimas duotų naudos.			
Atovakvonas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetinį sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, indukuojamas gliukuroninimo procesas ir todėl gali sumažėti atovakvono koncentracija plazmoje. Kartu skiriant atovakvono ir ritonaviro, rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą.			
Bedakvilinas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru neatlikta. Sąveikos tyrimo metu skiriant vienkartinę bedakvilino dozę ir kartotines lopinaviro / ritonaviro dozes, bedakvilino AUC padidėjo 22 %. Tikėtina, kad šis padidėjimas yra susijęs su ritonaviru, o labiau išreikštas poveikis gali būti pastebėtas preparatus kartu vartojant ilgai. Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo rizikos reikėtų vengti šių preparatų vartoti kartu. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir ritonavirą kartu reikia vartoti laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino preparato charakteristikų santrauką).			
Klaritromicinas	500 kas 12 h,	200 kas 8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH klaritromicino metabolitas			↓ 100 %	↓ 99 %
	Dėl didelio klaritromicino terapinio lango, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės mažinti nereikia. Negalima skirti klaritromicino dozių, didesnių, kaip 1 g per parą, kartu su ritonaviru, skiriamu, kaip antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu arba kaip farmakokinetikos sustiprintoju. Skiriant klaritromiciną pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia mažinti dozę: pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki 60 ml/min, dozę reikia sumažinti 50 %, pacientams, kurių kreatinino klirensas mažiau 30 ml/min, dozę reikia sumažinti 75 %.			
Delamanidas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru nėra. Delamanido sąveikos tyrime, kuriame sveikiems savanoriams dvi savaites buvo skiriama po 100 mg delamanido du kartus per parą ir 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą, delamanido metabolito DM-6705 ekspozicija buvo padidėjusi 30 %. Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su ritonaviru, dėl QTc pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido preparato charakteristikų santrauką).			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavi ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Eritromicinas, itrakonazolas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti eritromicino ir itrakonazolo koncentracija plazmoje. Skiriant eritromiciną arba itrakonazolą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Ketokonazolas	200 per parą	500 kas 12 h	↑ 3,4 karto	↑ 55 %
	Ritonaviras slopina CYP3A reguliuojamą ketokonazolo metabolizmą. Dėl didesnio nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui ir kepenims dažnumo, skiriant kartu su ritonaviru (kaip antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu ar kaip farmakodinaminiu sustiprintoju), ketokonazolo dozė reikia mažinti.			
Sulfametoksazolis / trimetoprimas ²	800/160, vienkartinė dozė	500 kas 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Gydymui kartu skiriant sulfametoksazolį / trimetoprimą ir ritonavirą, dozės keisti nereikia.			
Antipsichotikai / neuroleptikai				
Klozapinas, pimozidas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klozapino arba pimozido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Haloperidolis, risperidonas, tioridazinas	Dozuojant ritonavirą kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti haloperidolio, risperidono ir tioridazino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Lurazidonas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija. Kartu su lurazidonu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Kvetiapinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija. Negalima kartu vartoti ritonaviro ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavi ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
β2-agonistai (ilgo veikimo)				
Salmeterolis	Ritonaviras slopina CYP3A4 todėl gali žymiai padidėti salmeterolio koncentracija plazmoje. Nerekomenduojama šių vaistų skirti kartu.			
Kalcio kanalų antagonistai				
Amlodipinas, diltiazemas, nifedipinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4 ir todėl gali padidėti kalcio kanalų antagonistų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Endotelino antagonistai				
Bozentan	Bozentaną skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti pastovi maksimali bozentano koncentracija (C _{max}) ir plotas po kreive (AUC).			
Riociguatas	Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Riociguato ir ritonaviro kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).			
Ergotamino dariniai				
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ergotamino darinių koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Viršinio trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas				
Cisapridas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti cisaprido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai				
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl ritonaviro sukeliama slopinimo P-glykoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos. Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su ritonaviru dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.			
HCV proteazės inhibitoriai				
Simepreviras	200 per parą	100 kas 12 h	↑ 7,2 karto	↑ 4,7 karto

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavirio dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Slopindamas CYP3A4 ritonaviras padidina simepreviro koncentraciją plazmoje. Nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simepreviru.				
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai				
Atorvastatinas, fluvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas	Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), gali stipriai padidėti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, pavyzdžiui, lovastatino ir simvastatino, kurių veikimas labai priklauso nuo CYP3A metabolizmo, koncentracija plazmoje. Kadangi padidėjus lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje, gali susidaryti sąlygos atsirasti miopatijoms, įskaitant rabdomiolizę, šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatinas mažiau priklauso nuo CYP3A metabolizmo. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaisto buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), reikia skirti pačias mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmo CYP3A neveikia, tarpusavio sąveika su ritonaviru negalima. Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ir fluvastatiną.			
Hormoniniai kontraceptikai				
Etinilestradiolis	50 µg vienkartinė dozė	500 kas 12 h	↓ 40 %	↓ 32%
Skiriant kartu ritonaviro (dozuojant kaip antiretrovirusinius vaistinius preparatus arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) reikia pagalvoti apie barjerinių arba kitų nehormoninių kontracepcijos priemonių naudojimą, nes etinilestradiolio koncentracija sumažėja. Ritonaviro vartojimas gali pakeisti kraujavimo iš gimdos pobūdį ir sumažinti kontraceptikų, į kurių sudėtį įeina etinilestradiolis, efektyvumą (žr. 4.4 skyrių).				
Imunosupresantai				
Ciklosporinas, takrolimuzas, everolimuzas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti ciklosporino, takrolimuzo arba everolimuzo koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai				
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo ritonaviru. Ritonavirą vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido skyrimo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Fosfodiesterazės PDE (5) inhibitoriai				
Avanafilis	50, vienkartinė dozė	600 kas 12 h	↑ 13 kartų	↑ 2,4 kartus
	Avanafilio vartoti kartu su ritonaviru negalima (žr. 4.3 skyrių).			
Sildenafilis	100, vienkartinė dozė	500 kas 12 h	↑ 11 kartų	↑ 4 kartus
	Rekomenduojama labai atsargiai skirti sildenafilį ir ritonavirą erekcijos sutrikimų gydymui, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, sildenafilio dozės jokiū būdu negali viršyti 25 mg per 48 valandas (taip pat žr. 4.4 skyrių). Pacientams, sergantiems plaučių arterijos hipertenzija, kartu skirti sildenafilį ir ritonavirą draudžiama .			
Tadalafilis	20, vienkartinė dozė	200 kas 12 h	↑ 124 %	↔
	Kartu skirti tadalafilį erekcijos sutrikimams gydyti ir ritonavirą, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, reikia atsargiai, skiriant mažesnes dozes, ne didesnes, kaip 10 mg tadalafilio kas 72 valandas, labai atidžiai nuolat stebint dėl nepageidaujamų pašalinių reiškinių (žr. 4.4 skyrių).			
	Kai tadalafilį kartu su ritonaviru vartoja pacientai, sergantys plaučių arterijos hipertenzija, žiūrėkite į tadalafilio preparato charakteristikų santrauką arba vaisto skyrimo informaciją.			
Vardenafilis	5, vienkartinė dozė	600 kas 12 h	↑ 49 kartus	↑ 13 kartų
	Kartu vartoti vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių).			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Raminantys / migdomieji vaistiniai preparatai				
Klorazepatas, diazepamamas, estazolamas, flurazepamamas, geriamoji ir parenterinė midazolamo formos	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klorazepato, diazepamomas, estazolamo ir flurazepamomas koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Midazolamas ekstensyviai metabolizuojamas CYP3A4 fermentų. Skiriant kartu su ritonaviru, gali labai padidėti šio benzodiazepino koncentracija. Nebuvo atlikta tarpusavio sąveikos tyrimų, kartu skiriant ritonavirą ir benzodiazepinus. Remiantis duomenimis, gautais su kitais CYP3A4 inhibitoriais, tikėtina, kad midazolamo koncentracija plazmoje būtų reikšmingai didesnė, skiriant geriamąją midazolamo formą. Todėl ritonaviro negalima skirti kartu su geriamąja midazolamo forma (žr. 4.3 skyrių), o tuo tarpu ritonavirą kartu su parenterine midazolamo forma reikia skirti atsargiai. Iš duomenų, gautų, skiriant parenterinę midazolamo formą su kitais proteazių inhibitoriais, galima spręsti, kad midazolamo koncentracija plazmoje tuomet gali padidėti 3-4 kartus. Jei ritonaviro skiriama kartu su parenterine midazolamo forma, tai turi būti atliekama intensyviosios priežiūros skyriuje (IPS) arba panašioje vietoje, kur būtų užtikrintas atidus nuolatinis sekimas ir atitinkama medicininė priežiūra kvėpavimo slopinimo ir / arba užsitęsusios sedacijos atvejais. Reikia pagalvoti apie midazolamo dozės sureguliovimą, ypač tada, kai paskiriama daugiau, nei viena midazolamo dozė.			
Triazolamas	0,125 vienkartinė dozė	200, 4 dozės	↑ >20 kartų	↑ 87 %
	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti triazolamo koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Petidinas	50 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidino metabolitas			↑ 47 %	↑ 87 %
	Vartoti petidiną ir ritonavirą draudžiama , nes padidėja metabolito norpetidino koncentracija, jis pasižymi analgezinio ir CNS stimuliuojančiu veikimu. Padidėjus norpetidino koncentracijai, gali padidėti poveikio į CNS (pvz., traukulių) rizika, žr. 4.3 skyrių.			

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonaviro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Alprazolamas	1, vienkartinė dozė	200 kas 12 h, 2 dienas 500 kas 12 h, 10 dienų	↑2,5 karto ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
Alprazolamo metabolizmas slopinamas po ritonaviro panaudojimo. Pavartojus ritonavirą 10 dienų, nebuvo stebima jokio ritonaviro slopinančio poveikio. Kelias pirmąsias dienas skiriant alprazolamą kartu su ritonaviru, dozuojant jį, kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, arba kaip farmakokinetikos sustiprintoją, skirti reikia atsargiai, kol pradės veikti alprazolamo metabolizmo indukcija.				
Buspironas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti buspirono koncentracija plazmoje. Skiriant buspironą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Miegą veikiantys vaistiniai preparatai				
Zolpidemas	5	200, 4 dozės	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidemą ir ritonavirą galima skirti kartu, atidžiai stebint, ar nepasireiškia per stiprus raminantis poveikis.				
Rūkymo nutraukimą lengvinantys vaistiniai preparatai				
Bupropionas	150	100 kas 12 val.	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 kas 12 val.	↓ 66 %	↓ 62 %
Pirmiausia bupropionas metabolizuojamas CYP2B6. Kartu su bupropionu vartojant kartotinas ritonaviro dozes, gali sumažėti bupropiono koncentracija. Manoma, kad tai atsitinka dėl bupropiono metabolizmo indukcijos. Tačiau, nustatyta, kad ritonaviras <i>in vitro</i> slopina CYP2B6, todėl negalima viršyti rekomenduojamos bupropiono dozės. Priešingai tiems atvejams, kai ritonaviro vartojama ilgai, trumpalaikis mažų ritonaviro dozių (200 mg du kartus per parą 2 dienas) vartojimas nesukėlė reikšmingos sąveikos su bupropionu, tai rodo, kad bupropiono koncentracija gali pradėti mažėti praėjus keletui dienų po to, kai kartu pradėta vartoti ritonaviro.				

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	Ritonavi ro dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Steroidai				
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas	<p>Buvo stebimas sisteminis kortikosteroidų veikimas, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą (anksčiau minėto tyrimo metu buvo pastebėta, kad kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo 86 %), kuris pasireiškė pacientams, gydomiems ritonaviru ir inhaliuojamuoju arba intranazaliniu flutikazono propionatu; panašus poveikis taip pat pasireiškia, skiriant kitų kortikosteroidų, metabolizuojamų per CYP3A, pvz., budezonido ir triamcinolono.</p> <p>Todėl ritonavirą (dozuojant kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą) vartoti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio kelianti rizika (žr. 4.4 skyrių). Gliukokortikoidų dozę reikia mažinti nuolat atidžiai stebint vietinį ir sisteminį kortikosteroidų poveikį arba pereinant prie kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A substratas (pvz., beklometazonas). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą, gali prireikti palaiptai mažinti dozę.</p>			
Deksametazonas	<p>Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti deksametazono koncentracija plazmoje. Skiriant deksametazoną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.</p>			
Prednizolonas	20	200 kas 12 h	↑ 28%	↑ 9%
<p>Skiriant prednizoloną ir ritonavirą kartu, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius. Skiriant ritonavirą 4 ir 14 dienų, metabolito prednizolono AUC padidėjo atitinkamai 37 ir 28 %.</p>				
Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija				
Levotiroksinas	<p>Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino. Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – <i>angl. Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.</p>			
<p>NN: nenustatyta.</p> <p>¹Remiamasi lygiagrečių grupių palyginimais.</p> <p>²Sulfametoksazolis buvo skiriamas kartu su trimetoprimu.</p>				

Skiriant ritonavirą kartu su dizopiramidu, meksiletinu arba nefazodonu, buvo stebėtas poveikis širdžiai ir nervų sistemai. Negalima atmesti vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos galimybes.

Be aukščiau paminėtų sąveikos rūšių, reikia įvertinti faktą, kad ritonaviras gerai susijungia su baltymais, todėl dėl baltymų prisijungimo kitimo arba kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikio gali sustiprėti gydomasis ir toksinis efektas.

Ritonaviro dozavimas, skiriant kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje taip pat yra svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, kai ritonaviras vartojamas, kaip farmakokinetinis sustiprintojas.

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai (pvz., omeprazolas ar ranitidinas) gali mažinti kartu vartojamų proteazių inhibitorių koncentraciją. Tikslesnės informacijos, kokią įtaką daro kartu vartojami rūgštingumą mažinantys preparatai, žiūrėti kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus produkto charakteristikų santrauką. Proteazių inhibitorių, kurių farmakokinetika sustiprinta ritonaviru (lopinaviras / ritonaviras, atazanaviras), sąveikos tyrimų rezultatai rodo, kad kartu vartojamas omeprazolas ar ranitidinas reikšmingai nekeičia ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, efektyvumo, nepaisant šiokių tokių ekspozicijos pokyčių (maždaug 6 - 18 %).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Didelis skaičius nėščių moterų (> 6100 gyvų gimusių kūdikių atvejų) vartojo ritonavirą nėštumo metu; iš jų 2800 gyvų gimusių kūdikių atvejais vaistinio preparato buvo vartojama pirmaisiais trimis nėštumo mėnesiais. Dauguma šių atvejų ritonaviro buvo vartojama derinyje su kitais vaistiniais preparatais ir mažesnėmis dozėmis už gydomąsias, siekiant pagerinti kitų PI farmakokinetiką. Yra duomenų rodančių, kad apsigimimų dažnis nėra padidėjęs, lyginant su bendrojoje populiacijoje stebimu apsigimimų dažniu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Ritonaviras gali būti vartojamas nėštumo metu, jei reikalinga klinikiniu atžvilgiu.

Vartojant kartu, tarp ritonaviro ir geriamųjų kontraceptikų (GK) pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą.

Žindymas

Ribotai paskelbti duomenys teigia, kad ritonaviro patenka į žmogaus pieną.

Informacijos apie ritonaviro poveikį žindomam kūdikiui ar apie vaistinio preparato poveikį pieno gamybai nėra. Dėl galimo (1) ŽIV perdavimo (kai kūdikiai nėra užsikrėtę ŽIV), (2) viruso atsparumo išsivystymo (kūdikiams, užkrėstiems ŽIV) ir (3) dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui ŽIV infekuotoms moterims, vartojančioms ritonavirą, žindyti kūdikių nerekomenduojama.

Vaisingumas

Duomenų apie ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais neparodė jokio žalingo ritonaviro poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Žinomas nepageidaujamas poveikis yra svaigulys, todėl to reikia nepamiršti vairuojant ar valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ritonaviro dozavimas, skiriant kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Su ritonaviru susijęs nepageidaujamas poveikis, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją, priklauso nuo kartu skiriamo PI. Informaciją apie nepageidaujamas reakcijas skaitykite tam tikro kartu skiriamo PI preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Ritonaviro dozavimas, skiriant kaip antiretrovirusintį vaistinį preparatą

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

Dažniausios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos vien ritonavirą arba ritonavirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais vartojantiems pacientams buvo virškinimo trakto sutrikimai (įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, pilvo [viršutinės ir apatinės dalies] skausmą), nervų sistemos sutrikimai (įskaitant parestziją ir burnos parestziją) bei nuovargis arba astenija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Buvo stebėti tokie nepageidaujami reiškiniai, nuo lengvo iki sunkaus laipsnio, galimai ar tikėtina susiję su ritonaviru. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Apie nežinomo dažnio nepageidaujamus reiškinius informacija buvo gauta, vaistui patekus į rinką.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs eozinofilų skaičius, trombocitopenija
	Nedažnas	Padidėjęs neutrofilų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir veido edemą
	Retas	Anafilaksija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, podagra, edema ir periferinė edema, dehidracija (paprastai susijusi su virškinimo trakto simptomais)
	Nedažnas	Cukrinis diabetas
	Retas	Hiperglikemija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Disgeuzija, burnos ir periferinė parestezija, galvos skausmai, svaigulys, periferinė neuropatija
	Dažnas	Nemiga, nerimas sumišimas, dėmesio sutrikimas, sinkopė, traukuliai
Akies sutrikimai	Dažnas	Neryškus matymas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, hipotenzija, įskaitant ortostatinę hipotenziją, galūnių šaltumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Faringitas, burnos ir ryklės skausmas, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pykinimas, viduriavimas (įskaitant sunkų su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu), vėmimas, dispepsija
	Dažnas	Anoreksija, vidurių pūtimas, burnos opa, kraujavimas iš virškinimo trakto, gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitas (įskaitant AST, ALT, GGT koncentracijos padidėjimą), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (įskaitant gelta)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Niežėjimas, bėrimas (įskaitant eritematozinį ir makulopapulinį)
	Dažnas	Aknė
	Retas	<i>Stevens – Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Šnarių ir nugaros skausmas
	Dažnas	Miozitas, rbdomiolizė, raumenų skausmas, miopatija/KFK koncentracijos padidėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Padažnėjęs šlapinimasis, inkstų funkcijos sutrikimas (pvz., oligurija, kreatinino koncentracijos padidėjimas)
	Nedažnas	Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas
	Dažnis nežinomas	Nefrolitiazė

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją, paraudimas, karščio pojūtis
	Dažnas	Karščiavimas, svorio netekimas
Tyrimai	Dažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas, sumažėjęs laisvo tiroksino ir bendras jo kiekis
	Nedažnas	Gliukozės kiekio padidėjimas, magnio kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, vartojusiems vieną ritonavirą ar jo derinį su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, pasitaikė daugiau kaip penkis kartus didesnis negu viršutinė normos riba kepenų transaminazių aktyvumas, hepatitas ir gelta.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomę arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydomiems ritonaviru, taip pat tiems, kuriems buvo hipertrigliceridemija, stebėtas pankreatitas. Pasitaikė ir mirties atvejų. Pacientams, kurių ŽIV liga įsisenėjusi, yra padidėjusio trigliceridų kiekio ir pankreatito rizika (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Ritonaviro saugumo duomenys 2-ųjų metų ir vyresniems vaikams yra panašūs į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Trumpalaikio ritonaviro perdozavimo žmonėms patirtis ribota. Vienas pacientas klinikinių tyrimų metu vartojo 1500 mg ritonaviro per parą dvi dienas. Jam pasireiškė parestezija, kuri išnyko sumažinus dozę. Pranešta apie inkstų nepakankamumo su eozinofilija atvejį.

Gyvūnams (pelėms ir žiurkėms) stebėti šie toksiškumo požymiai: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, dusulys ir tremoras.

Gydymas

Perdozavus ritonaviro specifinio priešnuodžio nėra. Gydant ritonaviro perdozavimą reikia taikyti bendras priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas ir klinikinę būklę. Kadangi jis yra tirpus ir gali pasišalinti per žarnyną, perdozavus rekomenduojama plauti skrandį ir skirti aktyvintos anglies. Ritonaviras yra stipriai metabolizuojamas kepenyse ir smarkiai jungiasi su baltymais, todėl vargu, ar dializė būtų naudinga šalinant vaistinį preparatą iš organizmo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemiškai vartojami priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas: J05A E03.

Ritonaviro dozavimas, skiriant kaip farmakokinetinį sustiprintoją

Ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, veikimas pagrįstas ritonaviro stipriu slopinamuoju poveikiu per CYP3A reguliuojamam metabolizmui. Sustiprinimo laipsnis susijęs su tuo, koku keliu vyksta kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmas ir nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus poveikio ritonaviro metabolizmui. Didžiausias kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmo slopinimo laipsnis paprastai pasiekiamas, skiriant ritonavirą nuo 100 mg iki 200 mg du kartus per parą, jis priklauso nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus. Papildomą informaciją apie ritonaviro poveikį kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmui skaitykite 4.5 skyriuje ir tam tikro kartu skiriamo PI preparato charakteristikų santraukoje.

Ritonaviro dozavimas, skiriant kaip antiretrovirusinį vaistinį preparatą

Ritonaviras yra peptidomimetinis ŽIV-1 ir ŽIV-2 aspartilproteazės inhibitorius, veiksmingas geriant. Dėl ŽIV proteazės slopinimo sutrinka fermento gebėjimas apdoroti *gag-pol* poliproteino pirmtaką. Tai skatina susidaryti morfologiškai nebrandžių ŽIV dalelių, kurios negali inicijuoti naujo infekcijos ciklo. Ritonavirui būdingas selektyvus afinitetas ŽIV proteazei ir jis mažai slopina žmogaus aspartilproteazes.

Ritonaviras buvo pirmasis proteazių inhibitorius (patvirtintas 1996 metais), kurio efektyvumas buvo įrodytas tyrimo metu, gavus klinikinį įvertinimą. Tačiau dėl ritonaviro metabolizmą slopinančių savybių klinikinėje praktikoje jis dažniau naudojamas kaip kitų proteazių inhibitorių farmakokinetinis sustiprintojas (žr. 4.2 skyrių).

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Atsitiktinių imčių placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 45 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 5,5 (7,6), kai buvo

vartojama 400 mg ritonaviro du kartus per parą. 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 karto didesnė ritonaviro koncentracija, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant po 600 mg du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 msek, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai klinikai reikšmingą 500 msek ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,0 msek iki 24,0 msek per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 252 msek, antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Atsparumas

Ritonavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo atrinkti *in vitro* ir gauti iš pacientų, kurie buvo gydomi terapinėmis ritonaviro dozėmis.

Ritonaviro aktyvumo prieš retrovirusus sumažėjimas pirmiausia siejamas su proteazių mutacijomis V82A/F/T/S ir I84V. Kitų mutacijų atsiradimas proteazės gene (įskaitant 20, 33, 36, 46, 54, 71 ir 90 pozicijas) taip pat gali prisidėti prie ritonaviro atsparumo. Apskritai, atsiradus su ritonaviro atsparumu susijusių mutacijų, galimybė pasirinkti kitą PI gali sumažėti dėl kryžminio atsparumo. Patariama skaityti kitų proteazių inhibitorių preparato charakteristikų santraukoje pateikiamą specifinę ar nuolat atnaujinamą oficialią informaciją apie proteazių mutacijas, susijusias su susilpnėjusiu atsaku šiems vaistiniams preparatams.

Klinikiniai farmakodinamikos duomenys

Ritonaviro (vieno ar kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais) poveikis ligos aktyvumo biologiniams žymenims, pvz., CD4 ląstelių kiekiui ir virusinei RNR, buvo vertinami kelių tyrimų su ŽIV-1 infekuotais pacientais metu. Svarbiausi yra šie tyrimai.

Vartojimas suaugusiesiems

Kontroliuojamų tyrimų su ritonaviru (užbaigtų 1996 metais), kaip papildomu vaistu gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus, prieš tai jau ekstensyviai gydytus nukleozidų analogais, kuriems pradinis CD4 ląstelių kiekis buvo ≤ 100 ląstelių/ μ l, metu nustatyta, kad sumažėjo jų mirtingumas ir AIDS pasireiškimai. Ritonavirą vartojusių pacientų grupėje per 16 savaičių ŽIV RNR nuo pradinio lygio vidutiniškai sumažėjo $0,79 \log_{10}$ (didžiausias vidutinis sumažėjimas: $1,29 \log_{10}$) lyginant su kontroline grupe $-0,01 \log_{10}$. Dažniausiai šiame tyrime vartoti nukleozidai buvo zidovudinas, stavudinas, didanozinas ir zalcitabinas.

Tyrime (užbaigtame 1996 metais), kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurių liga buvo mažiau pažengusi (CD4 200-500 ląstelių/ μ l), anksčiau negydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, ritonaviro ir zidovudino derinys arba vienas ritonaviras sumažino viruso kiekį plazmoje ir padidino CD4 skaičių. Ritonaviro grupės vidutinis HIV RNR lygio pokytis nuo pradinio lygio per 48 val. buvo $-0,88 \log_{10}$ lyginant su ritonaviro + zidovudino grupės $-0,66 \log_{10}$ ir su zidovudino grupės $-0,42 \log_{10}$.

Ar tęsti gydymą ritonaviru, sprendžiama pagal virusų kiekį, nes gali atsirasti atsparumas, kaip nurodyta 4.1 skyriuje „Terapinės indikacijos“.

Vartojimas vaikams

Atviro ŽIV infekuotų, be klinikinių požymių vaikų tyrimo metu nustatytas statistiškai patikimas RNR kiekio skirtumas ($p = 0,03$), trigubos (ritonaviro, zidovudino ir lamivudino) gydymo schemos naudai po 48 gydymo savaičių.

Tyrimo, užbaigto 2003 metais, metu 50-čiai ŽIV-1 infekuotų, proteazių inhibitoriais ir lamivudinu anksčiau negydytų vaikų, kurių amžius buvo nuo 4 savaičių iki 2 metų, buvo skiriama po 350 arba 450 mg/m² ritonaviro kas 12 valandų, kartu su 160 mg/m² zidovudino kas 8 valandas ir 4 mg/kg lamivudino kas 12 valandų. Kėtinimo gydyti (angl. *Intent to treat*) analizėse 72 % ir 36 % pacientų

buvo gautas plazmos ŽIV-1 RNR sumažėjimas ≤ 400 kopijų/ml, atitinkamai 16 ir 104 savaitę. Atsakas buvo panašus skiriant abu gydymo būdus ir skirtingose pacientų amžiaus grupėse.

2000 metais užbaigtas tyrimas, kuriame tirti 76 ŽIV-1 infekuoti vaikai, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 12 metų, kurie buvo iki tol negydyti proteazių inhibitoriais, lamivudinu ir / ar stavudinu, jiems skirtas ritonaviras 350 ar 450 mg/m² kas 12 valandų kartu su lamivudinu ir stavudinu. Ketinimo gydyti analizių metu buvo matoma, kad 50 % ir 57 % iš pacientų, kurie gavo 350 ir 450 mg/m² dozes atitinkamai, pasiekė ŽIV-1 RNR sumažėjimą iki ≤ 400 kopijų/ml 48savaitę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Parenterinės ritonaviro formos nėra, todėl nėra nustatytas absorbcijos dydis ir absoliutus biologinis prieinamumas. Ritonaviro farmakokinetika, skiriant vaistą daugelio dozių režimu, buvo tyrinėjama su pavalgisiais ŽIV-infekuotais savanoriais. Dozuojant daug kartų, ritonaviro akumuliacija būna šiek tiek mažesnė, nei tikėtasi paskyrus vienkartinę dozę, dėl to, kad menamas klirensas (Cl/F) padidėjimas priklauso nuo laiko ir dozės. Ritonaviro koncentracijos kurį laiką didėjo, galimai dėl fermentų indukcijos, bet po dviejų savaičių stabilizavosi. Didinant dozę, maksimalios koncentracijos susidarymo laikas (T_{max}) išliko pastovus - maždaug 4 valandos. Inkstų klirenso reikšmės vidurkis buvo mažesnis už 0,1 l/h, visų dozių diapazone jis išliko santykinai pastovus.

Žemiau esančioje lentelėje pateikti farmakokinetiniai parametrai, gauti pritaikius skirtingas dozavimo schemas. Ritonaviro koncentracija plazmoje išgėrus 100 mg tabletę vienkartinę dozę yra tokia pati, kaip ir išgėrus 100 mg minkštąją kapsulę.

7 lentelė. Ritonaviro dozavimo režimas

	100 mg vieną kartą per parą	100 mg du kartus per parą ¹	200 mg vieną kartą per parą	200 mg du kartus per parą	600 mg du kartus per parą
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{tiesioginis}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12\text{ arba }24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 iki 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Dydziai pateikti kaip geometrinės reikšmės. Pastaba: ritonaviro dozė visais pateiktais atvejais buvo skiriama po valgio.

Valgymo įtaka absorbcijai

Maistas šiek tiek mažina ritonaviro tabletės bioprieinamumą. Pavartojus vienkartinę 100 mg ritonaviro tabletę dozę kartu su vidutine maisto porcija (857 kcal, 31 % kalorijų iš riebalų) ar su riebiu maistu (907 kcal, 52 % kalorijų iš riebalų), vidutiniškai 20-23 % sumažėjo AUC ir C_{max} .

Pasiskirstymas

Tariamasis ritonaviro pasiskirstymo tūris (V_B/F) yra maždaug 20-40 l po vienkartinės 600 mg dozės. Nustatyta, kad maždaug 98-99 % ritonaviro jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, jungimasis su plazmos baltymais yra pastovus, kai koncentracija 1,0-100 µg/ml. Ritonaviras jungiasi maždaug vienodu afinitetu su žmogaus alfa₁-rūgščių glikoproteinu (ARG) ir žmogaus serumo albuminu (ŽSA).

¹⁴C-žymėtojo ritonaviro pasiskirstymo žiurkių audiniuose tyrimai parodė, kad didžiausia ritonaviro koncentracija susidaro kepenyse, antinksčiuose, kasoje, inkstuose ir skydliaukėje. Žiurkių limfmazgių

audinio ir plazmos koncentracijų santykis – maždaug 1. Tai rodo, kad ritonaviras pasiskirsto limfiniame audinyje. Labai mažai ritonaviro prasiskverbia į smegenis.

Biotransformacija

Nustatyta, kad ritonavirą smarkiai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, pirmiausia izofermentas CYP3A ir mažiau – CYP3D6. Tyrimai su gyvūnais ir eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad daugiausia ritonaviro metabolizuojama oksidacijos būdu. Žmogaus organizme nustatyti keturi ritonaviro metabolitai. Pagrindiniam izopropiltiazolo oksidacijos metabolitui (M-2) būdingas priešvirusinis aktyvumas, panašus į pirminio vaistinio preparato. Tačiau M-2 metabolito AUC sudaro maždaug 3 % pirminio vaistinio preparato AUC.

Mažos ritonaviro dozės ryškiai veikia kitų proteazių inhibitorių (ir kitų medžiagų, metabolizuojamų per CYP3A4) farmakokinetiką, o kiti proteazių inhibitoriai gali veikti ritonaviro farmakokinetiką (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Tyrimai su žmonėmis su radioaktyviuoju žymėtoju ritonaviru parodė, kad daugiausia ritonaviro pašalinama per kepenų ir tulžies sistemą; maždaug 86 % radioaktyviojo žymens išsiskiria su išmatomis. Manoma, kad dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas ritonaviras. Šių tyrimų metu nustatyta, kad išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ritonaviro pašalinimo būdas. Tą patį rodo ir tyrimų su gyvūnais duomenys.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų vyrų ir moterų AUC ar C_{max} skirtumų nepastebėta. Ritonaviro farmakokinetikos rodikliai nebuvo statistiškai patikimai susiję su kūno svoriu ir idealiu kūno svoriu. Ritonaviro ekspozicija plazmoje 50-70 metų amžiaus pacientams, skiriant 100 mg dozes kartu su lopinaviru arba didesnes dozes be kitų proteazių inhibitorių, yra panaši, kaip ir skiriant stebėtiems jaunesnio amžiaus suaugusiems žmonėms.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Po kartotinių ritonaviro dozių suaugusiems savanoriams (po 500 mg du kartus per parą) ir asmenims, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh A* ir *B* klasės, po 400 mg du kartus per parą), ritonaviro ekspozicija, normalizavus dozę, žymiai nesiskyrė.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ritonaviro farmakokinetikos parametrų tyrimai su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo atliekami. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo klirensa sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas.

Vaikai

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, vyresnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 250 mg/m² du kartus per parą iki 400 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Vaikams, vartojusiems ritonavirą po 350-400 mg/m² du kartus per parą jo koncentracija buvo panaši kaip ir suaugusiems, vartojusiems vaistą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirensas (CL/F/m²) vaikams, vyresniems kaip 2 metai, buvo apytiksliai 1,5 – 1,7 karto greitesnis, negu suaugusiems.

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, jaunesnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 350 iki 450 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Ritonaviro koncentracija šiame tyrime buvo skirtinga ir kiek mažesnė už suaugusiųjų, vartojusių vaistą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirensa (CL/F/m²) reikšmės mažėjo su amžiumi, vidutinė reikšmė vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesiai, buvo lygi 9,0 l/h/m², vaikams nuo 3 iki 6 mėnesių – 7,8 l/h/m², o vaikams nuo 6 iki 24 mėnesių amžiaus – 4,4 l/h/m².

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksikumo tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai, kuriuose pasireiškė toksinis poveikis buvo kepenys, tinklainė, skydliaukė ir inkstai. Pakitimai kepenyse lieté hepatoceliulinius, biliarinius ir fagocitinius elementus bei buvo padidėję kepenų fermentų rodikliai. Tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) hiperplazija ir tinklainės degeneracija stebėta visų ritonaviro poveikio graužikams tyrimų metu, bet šių pokyčių nebuvo šunims. Ultrastruktūriniai radiniai leidžia manyti, kad šie tinklainės pokyčiai gali būti antriniai dėl fosfolipidozės. Tačiau klinikiniai tyrimai nenustatė jokių vaistinių preparatų sukeltų žmogaus akies pokyčių. Visi skydliaukės pokyčiai išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Klinikinių žmonių tyrimų metu nestebėta kliniškai reikšmingų skydliaukės funkcijos tyrimų pokyčių. Inkstų pokyčių, pasireiškusių kanalėlių degeneracija, lėtiniu uždegimu ir proteinurija, stebėta žiurkėms ir, manoma, kad jie yra susiję su rūšiai specifinėmis spontanineis ligomis. Be to, klinikinių tyrimų metu nenustatyta kliniškai reikšmingų inkstų sutrikimų.

Toksinis poveikis žiurkių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, vėluojantis kaulėjimas ir vidaus organų pokyčiai, tarp jų ir vėluojantis sėklidžių nusileidimas) dažniausiai pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė. Toksinis poveikis triušių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs jauniklių dydis ir sumažėjęs vaisių svoris) pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė.

Ritonavirus nebuvo mutageniškas ar klastogeniškas atliekant eilę tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos tyrimą, taikant *S. typhimurium* ir *E. coli*, pelių limfomos modelį, pelių mikrobranduolių testą ir žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos analizę.

Ilgalaikiai pelių ir žiurkių ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai parodė jo tumorogeninį poveikį, specifišką šioms rūšims, tačiau, manoma, nereikšmingą žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletė

Kopovidonas
Sorbitano lauratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio chloridas
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Makrogoliai
Hidroksipropilceliuliozė
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

DTPE buteliukas: pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas, uždarytas polipropileno užsukamuoju dangteliu su aliumininium indukciniu sandarinimo dangteliu ir sausikliu.

Pakuotės dydžiai: 30, 90, 100 ir sudėtinė 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

OPA/aliuminio/PVC-aliuminio lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 30 arba 90 tablečių.

OPA/aliuminio/PVC-aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 30 × 1 arba 90 × 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

DUBLIN

Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data

Registravimo data: 2017 m. lapkričio 10 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DTPE BUTELIUKO KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelis natrio kiekis – daugiau informacijos pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Gerti valgio metu.
Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1242/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/002 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/003 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ritonavir Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelis natrio kiekis – daugiau informacijos pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Gerti valgio metu.
Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1242/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/002 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/003 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ritonavir Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelis natrio kiekis – daugiau informacijos pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Gerti valgio metu.

Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1242/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ritonavir Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO, ESANČIO SUDĖTINĖJE PAKUOTĖJE, ETIKETĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelis natrio kiekis – daugiau informacijos pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Gerti valgio metu.

Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1242/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelis natrio kiekis – daugiau informacijos pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

30 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji)

90 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Gerti valgio metu.

Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1242/005 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/006 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/17/1242/007 30 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 plėvele dengtų tablečių (dalomoji)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ritonavir Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ritonavir Mylan 100 mg plėvele dengtos tabletės ritonaviras (*ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Ritonavir Mylan
3. Kaip vartoti Ritonavir Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ritonavir Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas

Ritonavir Mylan sudėtyje yra veikliosios medžiagos ritonaviro. Ritonaviras yra proteazės inhibitorius, vartojamas ŽIV infekcijai kontroliuoti. Ritonaviras yra skiriamas kartu su kitais prieš ŽIV veikiančiais vaistais (antiretrovirusiniais vaistais), kad padėtų suvaldyti ŽIV infekciją. Pasitaręs su Jumis, gydytojas nuspręs, kuris šių vaistų derinys Jums geriausiai tinka.

Ritonavir Mylan skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Ritonavir Mylan

Ritonavir Mylan vartoti negalima

- jeigu yra alergija ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu dabar vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - astemizolą ar terfenadiną (dažnai vartojamus alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
 - amjodaroną, bepridilį, dronedaroną, enkainidą, flekainidą, propafenoną, chinidiną (vartojamus nereguliariam širdies plakimui gydyti);
 - dihidroergotaminą, ergotaminą (vartojamus migrenai gydyti);
 - ergonoviną, metilergonoviną (naudojamus po gimdymo ar nėštumo nutraukimo atsiradusio stipraus kraujavimo stabdymui);
 - klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, triazolamą arba geriamąjį (vartojamą per burną) midazolamą (vartojamus miegui gerinti ir (ar) nerimui sumažinti);
 - klozapiną, pimozidą (vartojamus nenormalių minčių ar pojūčių gydymui);
 - kvetiapiną (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);
 - lurazidoną (depresijai gydyti);
 - ranolaziną (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
 - petidiną, piroksikamą, propoksifeną (vartojamus skausmui malšinti);

- cisapridą (vartojamą kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
- rifabutiną (vartojamą kai kurių infekcijų gydymui ar profilaktikai)*;
- vorikonazolą (vartojamą grybelinių infekcijų gydymui)*;
- simvastatiną, lovastatiną (naudojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- neratinibą (vartojamą krūties vėžiui gydyti);
- lomitapidą (naudojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- alfuzosiną (naudojamą padidėjusios prostatos gydymui);
- fuzidino rūgštį (naudojamą bakterinėms infekcijoms gydyti);
- sildenafilį, jei sergate plaučių liga, vadinama plaučių arterine hipertenzija, dėl ko pasidaro sunku kvėpuoti. Šia liga nesergantys pacientai gali vartoti sildenafilį impotencijai (erekcijos sutrikimams) gydyti stebimi gydytojo (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Ritonavir Mylan**“);
- avanafilį ar vardenafilį (vartojamą erekcijos sutrikimams gydyti);
- kolchiciną (vartojamą podagrai gydyti), jei Jums yra inkstų ir (ar) kepenų sutrikimų (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Ritonavir Mylan**“);
- preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nes tai gali bloginti ritonaviro veikimą. Jonažolė yra dažnai vartojama žoliniuose preparatuose, ir Jūs ją galite įsigyti patys.

* Gydytojas gali nuspręsti, kad galite vartoti rifabutino ir (ar) vorikonazolo su tokia ritonaviro doze, kuri veikia kaip kitų vaistų sustiprintojas (mažesne doze), bet visos ritonaviro dozės negalima vartoti su šiais dviem vaistais.

Jeigu dabar vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo, kokį kitą vaistą galima būtų vartoti, kol gydėtės Ritonavir Mylan.

Taip pat skyriuje „**Kiti vaistai ir Ritonavir Mylan**“ perskaitykite vaistų sąrašą, kad sužinotumėte, kokius kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Ritonavir Mylan.

Svarbi informacija

- Jei Ritonavir Mylan vartojamas kartu su kitais priešvirusiniais preparatais, svarbu įdėmiai perskaityti ir tų vaistinių preparatų pakuotės lapelius. Juose gali būti papildomos informacijos apie situacijas, kuomet ritonaviro vartoti reikėtų vengti. Jei kiltų klausimų dėl Ritonavir Mylan (ritonaviro) ar kitų vaistinių preparatų, kurie Jums paskirti, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Ritonaviras neišgydo ŽIV infekcijos arba AIDS.
- Ritonavirą vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV infekcija ar AIDS. Todėl svarbu, kad Ritonavir Mylan vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote:

- jeigu sirgote **kepenų liga**;
- **hepatitu B ar C** ir gydėtės keliais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, nes dėl poveikio kepenims yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių atsiradimo rizika. Gali prireikti reguliariai tirti kraują, kad būtų galima įvertinti, ar kepenų funkcija normali;
- **hemofilija**, kadangi gauta pranešimų apie tai, kad pacientams, sergantiems hemofilija, vartojantiems šio tipo vaistų (proteazių inhibitorių), sustiprėjo kraujavimas. Šios komplikacijos priežastis nežinoma. Norint sustabdyti kraujavimą, gali tekti papildomai skirti kraujo krešėjimą skatinančių vaistų (VIII faktorių);
- **erekcijos sutrikimais**, nes vaistiniai preparatai vartojami erekcijos sutrikimams gydyti gali sukelti hipotenziją ir pailgėjusią erekciją;
- **diabetu**, kadangi gauta pranešimų, kad kai kuriems pacientams, vartojantiems proteazių inhibitorius, pasunkėjo ar pasireiškė diabetas (cukrinis diabetas);

- **inkstų liga**, Jūsų gydytojui gali prireikti peržiūrėti Jūsų kitų vaistų dozes (tokių kaip proteazių inhibitoriai).

Pasakykite gydytojui, jei pasireiškė:

- **viduriavimas ar vėmimas**, kurie nepraeina (ilgai trunka), nes dėl to gali susilpnėti Jūsų geriamų vaistų veikimas;
- **pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas**, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai. Kai kuriems pacientams, vartojantiems ritonavirą, gali atsirasti rimtų kasos problemų. Pasireiškus šiems požymiams, kuo greičiau praneškite gydytojui;
- **infekcijos simptomai** – nedelsdami informuokite gydytoją. Kai kuriems progresuojančia ŽIV infekcija (AIDS) sergantiems pacientams pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali atsirasti buvusių infekcijų simptomų, net tuo atveju, jei apie jas nebuvo žinoma. Manoma, kad šie simptomai atsiranda, pagerėjus organizmo imuninėms reakcijoms, ir organizmas gali kovoti su šiomis infekcijomis; Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda, imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras ar hiperaktyvumas, nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **sąnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai; pasireiškus šiems simptomams, pasakykite gydytojui, kadangi tai gali būti kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) požymiai. Kai kuriems kelis prieš retrovirusus veikiančius vaistus vartojantiems pacientams gali pasireikšti ši liga;
- **raumenų skausmas, padidėjęs jautrumas ar silpnumas**, ypač vartojant derinius su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, pvz., proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (žr. 4 skyrių „**Galimas šalutinis poveikis**“);
- **svaigulys, apsvaigimas, alpimo priepuoliai ar nenormalūs širdies dūžiai**. Kai kuriems pacientams, vartojantiems ritonavirą, gali atsirasti pakitimų elektrokardiogramoje (EKG). Pasakykite savo gydytojui, jei turite širdies ydą ar laidumo sutrikimų;
- jei turite kitų klausimų apie savo sveikatą, aptarkite tai su gydytoju, kai tik galėsite.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams Ritonavir Mylan vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Ritonavir Mylan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su ritonaviru. Šie vaistai išvardyti aukščiau, 2 skyriuje pavadinimu „Ritonavir Mylan vartoti negalima“. Žemiau išvardyti tie vaistai, kuriuos galima vartoti tik tam tikromis aplinkybėmis.

Į šiuos perspėjimus reikia atsižvelgti, jei vartojate visą Ritonavir Mylan dozę. Taip pat į šiuos perspėjimus reikia atsižvelgti, jei vartojate Ritonavir Mylan mažomis dozėmis kaip kitų prieš retrovirusus veikiančių vaistų sustiprintoją.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate kuriuos nors iš žemiau išvardytų vaistų, kadangi tuo atveju reikia specialių atsargumo priemonių.

- **Sildenafilis ar tadalafilis** impotencijai (erekcijos sutrikimams) gydyti. Gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozę ir / ar vartojimo dažnį, kad būtų išvengta hipotenzijos ir pailgėjusios erekcijos. Negalima vartoti Ritonavir Mylan su sildenafiliu, jei Jums yra plautinės arterijos hipertenzija (taip pat žiūrėti 2 skyrių „**Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų**

vaikui vartojant Ritonavir Mylan“). Pasakykite gydytojui, jei tadafafilį vartojate plaučių arterijos hipertenzijai gydyti.

- **Kolchicinas** (podagrai gydyti), nes ritonaviras gali padidinti šio vaisto kiekį kraujyje. Ritonavirą ir kolchiciną kartu nevartokite, jei sergate inkstų ir (ar) kepenų liga (taip pat žr. „**Ritonavir Mylan vartoti negalima**“ aukščiau).
- **Digoksinas** (vaistas širdžiai gydyti). Gydytojui gali tekti pakoreguoti digoksino dozę ir stebėti Jus tol, kol vartosite digoksiną ir Ritonavir Mylan tam, kad būtų išvengta širdies sutrikimų.
- **Hormoniniai kontraceptiniai preparatai**, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, kadangi ritonaviras gali mažinti šių vaistų efektyvumą. Vietoj jų rekomenduojama naudoti prezervatyvą ar kitas nehormonines apsaugojimo priemones. Taip pat gali pasireikšti nereguliarus kraujavimas iš gimdos, jei vartosite minėtų hormoninių kontraceptinių preparatų kartu su ritonaviru.
- **Atorvastatinas ar rozuvastatinas** (cholesterolio koncentracijai mažinti), kadangi ritonaviras gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje. Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti cholesterolio koncentraciją mažinančius vaistus kartu su ritonaviru (taip pat žr. „**Ritonavir Mylan vartoti negalima**“ aukščiau).
- **Steroidai** (pvz., deksametazonas, flutikazono propionatas, prednizolonas, triamcinolonas), kadangi ritonaviras gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje, o tai gali sukelti Kušingo sindromą (išsivysto suapvalėjęs veidas) ir sumažinti hormono kortizolio gamybą. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti steroidų dozę ar atidžiau Jus stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių.
- **Trazodonas** (vaistas depresijai gydyti), nes šį vaistą vartojant kartu su ritonaviru gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip pykinimas, svaigimas, žemas kraujospūdis ir alpimas.
- **Rifampicinas ir sakvinaviras** (vartojami, atitinkamai, tuberkuliozei ir ŽIV gydyti), nes vartojant kartu su ritonaviru, gali pasireikšti sunkių kepenų pažeidimų.
- **Bozentaną, riociguatą** (naudojamas plaučių arterijos hipertenzijai gydyti), nes ritonaviras gali padidinti šio vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Yra kitų vaistų, kurių negalima maišyti su ritonaviru, nes vartojant kartu, gali sustiprėti arba susilpnėti jų poveikis. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas turi atlikti tam tikrus tyrimus, keisti dozę ar Jus reguliariai stebėti. Jeigu vartojate kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, taip pat žolinius preparatus, pasakykite gydytojui. Ypač svarbu pranešti, jei vartojate šių vaistų:

- amfetaminą arba amfetamino darinius;
- antibiotikų (pvz., eritromicino, klaritromicino);
- priešvėžinių vaistų (pvz., abemaciclibo, afatinibo, apalutamido, ceritinibo, enkorafenibo, dazatinibo, ibrutinibo, nilotinibo, venetoklakso, vinkristino, vinblastino);
- vaistų, vartojamų mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibo);
- antikoagulantų (pvz., rivaroksabano, vorapaksaro, varfarino);
- antidepresantų (pvz., amitriptilino, dezipramino, fluoksetino, imipramino, nefazodono, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono);
- priešgrybelinių preparatų (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo);
- antihistamininių preparatų (pvz., loratadino, feksofenadino);
- prieš retrovirusus veikiančių vaistų, įskaitant ŽIV-proteazių inhibitorius (amprenavirą, atazanavirą, darunavirą, fosamprenavirą, indinavirą, nelfinavirą, sakvinavirą, tipranavirą), nukleozidinius atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) (delavirdiną, efavirenzą, nevirapiną) ir kitų (didanoziną, maraviroką, raltegravirą, zidovudiną);
- vaistų tuberkuliozei gydyti (bedakvilino ir delamanido);
- prieš virusus veikiančių vaistų, vartojamų lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai saugusiesiems gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą, simeprevirą);
- nerimą mažinančius vaistus, buspironą;
- vaistus astmai gydyti, teofiliną, salmeterolį;
- atovakvoną, vaistą tam tikro tipo plaučių uždegimui ir maliarijai gydyti;
- buprenorfiną, vaistą lėtiniam skausmui malšinti;
- bupropioną, vaistą, padedantį mesti rūkyti;

- priešepilepsinius vaistus (pvz., karbamazepiną, divalproeksą, lamotriginą, fenitoiną);
- vaistus širdžiai (pvz., dizopiramidą, meksiletiną ir kalcio kanalų blokatorius, pvz., amlodipiną, diltiazemą ir nifedipiną);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus (pvz., ciklosporiną, takrolimužą, everolimužą);
- levotiroksinas (vartojamas skydliaukės sutrikimams gydyti);
- morfiną ir į jį panašius vaistus, vartojamus stipriam skausmui malšinti (pvz., metadoną, fentanilį);
- tabletes miegui (pvz., alprazolamą, zolpidemą) ir taip pat injekcinį midazolamą;
- trankviliantus (pvz., haloperidolį, risperidoną, tioridaziną);
- kolchiciną podagrai gydyti.

Kai kurių vaistų vartoti kartu su ritonaviru negalima. Jie išvardinti anksčiau, 2 skyriuje „Ritonavir Mylan vartoti negalima“.

Ritonavir Mylan vartojimas su maistu ir gėrimais

Ritonavir Mylan tabletes geriau vartoti valgant.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Yra daug informacijos apie ritonaviro (veiklioji Ritonavir Mylan medžiaga) vartojimą nėštumo metu. Dažniausiai nėščiosios vartojo ritonavirą mažesnėmis dozėmis, siekiant pagerinti kitų proteazių inhibitorių farmakokinetiką, praėjus trims pirmiems nėštumo mėnesiams. Nėra duomenų, kad ritonaviras didintų įgimtų sklaidos sutrikimų riziką, lyginant su bendraja populiacija.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ritonavir Mylan gali sukelti svaigulį. Jei pasireiškė šie reiškiniai, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Ritonavir Mylan sudėtyje yra natrio

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra 87,75 mg natrio, tai atitinka 4,4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei ilgą laikotarpį Jums tektų vartoti penkias ar daugiau tablečių, ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti Ritonavir Mylan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Vartokite šį vaistą kasdien, vieną arba du kartus per parą su maistu.

Svarbu, kad Ritonavir Mylan tabletė būtų nuryjama visa, jos negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

Patariama vartoti tokias Ritonavir Mylan dozes:

- jei Ritonavir Mylan vartojamas tam tikrų kitų anti-ŽIV vaistų veikimo sustiprinimui, įprastinė dozė, skiriama suaugusiems, yra nuo 1 iki 2 tablečių vieną arba du kartus per parą. Smulčiau

- aprašytas dozavimo rekomendacijas, įskaitant ir vaikams skirtas rekomendacijas, skaitykite prieš ŽIV veikiančio vaisto, kartu su kuriuo vartojamas Ritonavir Mylan, pakuotės lapelyje;
- jei gydytojas paskyrė visą vaisto dozę, suaugę pacientai gali pradėti nuo 3 tablečių ryte ir 3 tablečių – po 12 valandų, 14 dienų laikotarpiu dozę palaipsniui didinant iki visos dozės – po 6 tabletes du kartus per parą (viso 1200 mg per parą). Vaikams (2–12 m. amžiaus) reikia pradėti nuo mažesnės dozės ir didinti iki maksimalios jiems leidžiamos vartoti dozės.

Kokią dozę vartoti, patars gydytojas.

Vaikams, kuriems sunku nuryti tabletę, gali būti tinkamesnės kitos šio vaisto formos.

Ritonavir Mylan reikia vartoti kasdien, kad jis padėtų suvaldyti ŽIV, neatsižvelgiant į tai, kad jaučiatės geriau. Jei dėl šalutinio poveikio Ritonavir Mylan negalite vartoti taip kaip skiriama, iš karto pasakykite gydytojui. Esant viduriavimui, gydytojas gali nuspręsti dažniau Jus tikrinti.

Visada turėkite pakankamai Ritonavir Mylan. Kai keliaujate ar gulite ligoninėje, įsitikinkite, kad Ritonavir Mylan užteks, kol gausite naują pakuotę.

Ką daryti pavartojus per didelę Ritonavir Mylan dozę

Pavartojus per daug ritonaviro gali pasireikšti tirpulis, perštėjimas ar dilgčiojimas. Jei pastebėjote, kad išgėrėte daugiau Ritonavir Mylan negu reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Ritonavir Mylan

Pamirštą išgerti dozę, pavartokite iš karto prisiminę. Jei jau beveik laikas kitai dozei, gerkite tik tą vieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Ritonavir Mylan

Net jei jaučiatės geriau, nenustokite vartoti Ritonavir Mylan nepasitarę su gydančiu gydytoju. Ritonavir Mylan vartojimas kaip rekomenduojama, sumažins atsparumo vaistui išsivystymo galimybę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Ritonaviro šalutinis poveikis, vartojant jį kartu su kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, priklauso nuo to, kokie yra kiti vaistai. Todėl labai svarbu atidžiai paskaityti apie šalutinius poveikius su tais vaistais pateiktuose pakuotės lapeliuose.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinės ar apatinės pilvo dalies skausma
- vėmimas
- viduriavimas (gali būti sunkus)
- pykinimas
- paraudimas, karščio pojūtis
- galvos skausmas
- svaigulys
- gerklės skausmas
- kosulys
- skrandžio veiklos sutrikimas arba nevirškinimas
- dilgčiojimo ar tirpimo jausmas rankose, pėdose ar apie lūpas ir burną
- silpnumas ar nuovargis
- blogas skonis burnoje
- nervų pažeidimas, dėl kurio gali pasireikšti silpnumas ir skausmas
- niežėjimas
- bėrimas
- sąnarių skausmas ir nugaros skausmas

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos, įskaitant odos bėrimą (gali būti raudonas, iškilus, niežintis), sunkų odos ir kitų audinių tinimą
- nemiga
- nerimas
- cholesterolio kiekio padidėjimas
- trigliceridų koncentracijos padidėjimas
- podagra
- kraujavimas iš skrandžio
- kepenų uždegimas bei odos ir akių obuolių pageltimas
- padažnėjęs šlapinimasis
- susilpnėjusi inkstų funkcija
- traukuliai (priepuoliai)
- trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje
- troškulys (dehidracija)
- nenormaliai gausios menstruacijos
- pilvo pūtimas (meteorizmas)
- dingęs apetitas
- burnos opa
- raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas
- karščiavimas
- kūno masės mažėjimas
- laboratoriniai tyrimai: pakitę kraujo tyrimų rezultatai (pvz., biocheminis ir bendras kraujo tyrimas)
- sumišimas
- sunkumas sukauptam dėmesiui
- apalpimas
- neryškus matymas
- rankų ir kojų tinimas
- kraujospūdžio padidėjimas
- mažas kraujospūdis ir alpimas atsistojus
- rankų ir kojų šaltumas
- spuogai

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- širdies smūgis
- diabetas
- inkstų funkcijos nepakankamumas

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunkios ar pavojingos gyvybei odos reakcijos, kurių metu susidaro pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)
- sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija)
- didelis cukraus kiekis kraujyje

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:

- akmenys inkstuose

Pasakykite gydytojui, jei Jus pykina, vemiate ar Jums skauda pilvą, nes tai gali būti kasos uždegimo požymiai. Taip pat pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sąnarių sustingimas, maudimas ar skausmas (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjo judesiai, nes tai gali būti osteonekrozės požymis. Taip pat žr. 2 skyrių „**Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Ritonavir Mylan**“.

Registruota atvejų, kai A ir B hemofilija sergantiems pacientams, vartojantiems šį vaistą ar kitus proteazių inhibitorius, padidėjo kraujavimai. Jeigu taip atsitiktų Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Ritonavirą vartojusiems pacientams stebėti pakitę kepenų funkcijos tyrimai, hepatitas (kepenų uždegimas) ir retai – gelta. Kai kurie pacientai sirgo kitomis ligomis ar vartojo kitus vaistus. Kepenų liga ar hepatitu sergantiems asmenims šios ligos gali pablogėti.

Stebėti raumenų skausmo, jų jautrumo ar silpnumo atvejai, ypač jei kartu su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais, buvo vartojami cholesterolio kiekį mažinantys preparatai. Retai raumenų pažeidimai buvo sunkūs (rabdomiolizė). Jei pasireiškia neaiškios kilmės ar ilgalaikis raumenų skausmas, jautrumas, silpnumas ar spazmai, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pavartojus Ritonavir Mylan pasireiškė bet kokie alerginės reakcijos simptomai, pvz., bėrimas, dilgėlinė ar dusulys.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, skubios pagalbos skyrių ligoninėje ar, jei tai skubu, kvieskite greitąją pagalbą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ritonavir Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės arba buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

DTPE buteliukas: pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 dienas.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ritonavir Mylan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ritonaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.
- Pagalbinės tabletės medžiagos: kopovidonas, sorbitano lauratas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio chloridas, natrio stearilfumaratas žr. 2 skyrių „Ritonavir Mylan sudėtyje yra natrio“.
- Tabletės plėvelę sudaro: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogoliai, hidroksipropilceliuliozė, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, polisorbatas 80.

Ritonavir Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ritonavir Mylan plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos kapsulės formos, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, su įspaudu „M163“ vienoje pusėje ir lygia kita puse.

Ritonavir Mylan plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos plastikiniuose buteliukuose su užsukamuoju dangteliu ir aliumininiu sandarinimo dangteliu po 30, 90 ar 100 tablečių arba sudėtinėje 90 tablečių pakuotėje, kurioje yra 3 buteliukai, kurių kiekviename yra 30 tablečių. Buteliukuose taip pat yra sausiklis. Sausiklis yra nevalgomas.

Be to, tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 30 arba 90 tablečių, ir perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 30 × 1 arba 90 × 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 993 6410

España

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare

Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>