

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ritonavir Mylan 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 87,75 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule z zaobljenim robom, velikosti približno 19,1 × 10,2 mm, z vtisnjeno oznako »M163« na eni in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ritonavir je indiciran za zdravljenje bolnikov (odraslih in otrok od 2. leta dalje), okuženih s HIV-1, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ritonavir Mylan morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec z drugimi zaviralci proteaz, je treba upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti zadevnega zaviralca proteaz.

Za uporabo z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem so odobreni naslednji zaviralci proteaz HIV-1 v navedenih odmerkih.

Odrasli

Amprenavir 600 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan.

Atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan.

Fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan.

Lopinavir v kombinaciji z ritonavirjem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ali 800 mg/200 mg.

Sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z antiretrovirusno terapijo (ART). Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART, začnite z zdravljenjem s sakvinavirjem 500 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan prvih 7 dni, nato nadaljujte s sakvinavirjem 1000 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan.

Tipranavir 500 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 200 mg dvakrat na dan (tipranavir z ritonavirjem naj se ne uporablja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z ART).

Darunavir 600 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z ART. Pri nekaterih bolnikih, ki so že bili zdravljeni z ART, se lahko uporablja darunavir 800 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Za nadaljne informacije o uporabi darunavirja enkrat dnevno pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z ART, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.

Darunavir 800 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso dobivali ART.

Otroci in mladostniki

Ritonavir je priporočljiv za otroke, stare 2 leti ali več. Za nadaljnja priporočila o odmerjanju glejte navodilo za uporabo drugega zaviralca proteaz, odobrenega za sočasno uporabo z ritonavirjem.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Ritonavir se presnavlja predvsem v jetrih. Zato utegne biti potrebna previdnost, če je uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec pri bolnikih z insuficienco ledvic; to je odvisno od specifičnega zaviralca proteaz, s katerim je uporabljen sočasno. A ker je ledvični očišček ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očiščka. Za specifične informacije o odmerjanju pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti (SPC) sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Okvara jeter

Ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetičnih študij pri bolnikih s stabilno hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) brez dekompenzacije ni. Zato je treba ritonavir kot farmakokinetični stopnjevalec uporabljati previdno, kajti koncentracija sočasno uporabljenega zaviralca proteaz se lahko zviša. Specifična priporočila za uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca pri bolnikih z okvaro jeter so odvisna od zaviralca proteaz, s katerim je uporabljen. Za specifične informacije o odmerjanju pri tej populaciji bolnikov glejte povzetek glavnih značilnosti za sočasno uporabljeni zaviralec proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Odrasli

Priporočen odmerek ritonavirja je 600 mg (6 tablet) peroralno dvakrat na dan (skupno 1200 mg na dan).

Prenašanje zdravila je mogoče izboljšati s postopnim zvečevanjem odmerka ritonavirja na začetku zdravljenja. Zdravljenje je treba začeti s 300 mg (3 tablete) dvakrat na dan v obdobju 3 dni in odmerek zvečevati po 100 mg (1 tableta) dvakrat na dan do 600 mg dvakrat na dan v obdobju, ki ne presega 14 dni. Odmerka 300 mg dvakrat na dan se ne sme ohranjati več kot 3 dni.

Pediatrična populacija (od 2. leta dalje)

Priporočeno odmerjanje ritonavirja pri otrocih je 350 mg/m² peroralno dvakrat na dan in ne sme preseči 600 mg dvakrat na dan. Ritonavir je treba na začetku uporabljati v odmerku 250 mg/m² in ga v presledkih od 2 do 3 dni zvečevati po 50 mg/m² dvakrat na dan.

Za to populacijo so morda bolj primerne druge farmacevtske oblike/jakosti.

Pri starejših otrocih je namesto vzdrževalnega odmerka drugih farmacevtskih oblik mogoče uporabiti tablete.

Tabela 1. Pretvorba odmerkov s praška za peroralno suspenzijo na filmsko obložene tablete za otroke:

odmerek praška za peroralno suspenzijo	odmerek filmsko obloženih tablet
175 mg (2,2 ml) dvakrat na dan	200 mg zjutraj in 200 mg zvečer
350 mg (4,4 ml) dvakrat na dan	400 mg zjutraj in 300 mg zvečer
437,5 mg (5,5 ml) dvakrat na dan	500 mg zjutraj in 400 mg zvečer
525 mg (6,6 ml) dvakrat na dan	500 mg zjutraj in 500 mg zvečer

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ritonavir ni priporočljiv za otroke, mlajše od 2 let.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetični podatki kažejo, da prilagoditev odmerka za starejše bolnike ni potrebna (glej poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Specifičnih podatkov za to skupino bolnikov trenutno ni, zato ni mogoče dati specifičnih priporočil za odmerjanje. Ledvični očistek ritonavirja je zanemarljiv; zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka. Ker je ritonavir v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi ga hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Okvara jeter

Ritonavir se pretežno presnavlja v jetrih in izloča skozi njega. Farmakokinetični podatki kažejo, da odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter po vsem sodeč ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zdravila ritonavir ne smejo dobiti bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ritonavirja pri otrocih, mlajših od 2 let ni bila ugotovljena. Podatki, ki so trenutno na razpolago, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, toda priporočil glede odmerjanja ni mogoče postaviti.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan se uporabljajo peroralno in se morajo jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz, je treba glede kontraindikacij upoštevati povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ali protiretrovirusnega zdravila ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter.

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ritonavir močno zavira biotransformacijo s CYP3A in CYP2D6. Uporaba naslednjih zdravil z ritonavirjem je kontraindicirana. Če ni navedeno drugače, temelji kontraindikacija na možnosti, da ritonavir zavre presnovo sočasno uporabljenega zdravila, kar

povzroči večjo izpostavljenost sočasno uporabljenemu zdravilu in tveganje za klinično pomembne neželene dogodke.

Vpliv ritonavirja na modulacijo encimov je morda odvisen od odmerka. Za nekatera zdravila so kontraindikacije lahko pomembnejše, če je ritonavir uporabljen kot protiretrovirusno zdravilo, kot če je uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec (npr. rifabutin in vorikonazol):

Tabela 2. Zdravila, pri katerih je uporaba z ritonavirjem kontraindicirana

Skupina zdravil	Zdravila v skupini	Razlog
Zvišanje ali znižanje koncentracije sočasno uporabljenega zdravila		
Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1	Alfuzosin	Zvišana koncentracija alfuzosina v plazmi, kar lahko vodi v resno hipotenzijo (glejte poglavje 4.5)
Analgetiki	Petidin, piroksikam, propoksifen	Zvišana koncentracija norpetidina, piroksikama in propoksifena v plazmi. S tem se poveča tveganje za resno respiratorno depresijo, hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke teh zdravil.
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenjske ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti raku	Neratinib	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča tveganje za resne in/ali življenjske ogrožajoče reakcije, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5).
	Venetoklaks	Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo titracije odmerka (glejte poglavje 4.5).
Antiaritmiki	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Zvišana koncentracija amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona, kinidina v plazmi. S tem se poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke teh zdravil.
Antibiotik	Fusidna kislina	Zvišana koncentracija fusidne kisline in ritonavirja v plazmi
Antimikotik	Vorikonazol	Sočasna uporaba ritonavirja (400 mg dvakrat na dan ali več) in vorikonazola je kontraindicirana zaradi znižanja koncentracije vorikonazola v plazmi in možne izgube učinka (glejte poglavje 4.5).
Antihistaminiki	Astemizol, terfenadin	Zvišana koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije, povzročene s tema zdraviloma.
Zdravila za zdravljenje protina	Kolhicin	Možnost resnih in/ali življenjsko ogrožujočih neželenih učinkov pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Skupina zdravil	Zdravila v skupini	Razlog
Zvišanje ali znižanje koncentracije sočasno uporabljenega zdravila		
Zdravilo za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	Rifabutin	Sočasna uporaba ritonavirja (500 mg dvakrat na dan), odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, in rifabutina zaradi zvišanja koncentracije rifabutina v serumu in tveganja za neželene učinke, vključno z uveitisom (glejte poglavje 4). Priporočila za uporabo ritonavirja, odmerjanega kot farmakokinetičnega stopnjevalca z rifabutinom, so navedena v poglavju 4.5.
Antipsihotiki/nevroleptiki	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Klozapin, pimozid	Zvišana koncentracija klozapina in pimozida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne hematološke nepravilnosti oz. druge resne neželene učinke teh zdravil.
	Kvetiapin	Zvišana plazemska koncentracija kvetiapina, kar lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapihom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Derivati ergot alkaloidov	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Zvišana koncentracija ergot-derivatov v plazmi s posledičnimi ergotskimi toksičnimi učinki, vključno z vazospazmom in ishemijo.
Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil	Cisaprid	Zvišana koncentracija cisaprida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije, povzročene s tem zdravilom.
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov Zaviralci reduktaze HMGCoA	Lovastatin, simvastatin	Zvišana koncentracija lovastatina in simvastatina v plazmi; s tem se poveča tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci mikrosomskega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Zvišane plazemske koncentracije lomitapida (glejte poglavje 4.5).
Zaviralec PDE5	Avanafil	Zvišana plazemska koncentracija avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran je le, kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Zvišana koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega večja možnost neželenih učinkov sildenafil (vključno s hipotenzijo in sinkopo). Glede sočasne uporabe sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Skupina zdravil	Zdravila v skupini	Razlog
Zvišanje ali znižanje koncentracije sočasno uporabljenega zdravila		
	Vardenafil	Zvišana plazemska koncentracija vardenafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Sedativi/hipnotiki	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam	Zvišana koncentracija klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. S tem se poveča tveganje za čezmerno sedacijo in respiratorno depresijo, ki sta povzročeni s temi zdravili. (Za previdnost pri uporabi parenteralnega midazolama glejte poglavje 4.5.)
Znižanje koncentracije ritonavirja		
Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora s šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za znižanje plazemske koncentracije in kliničnih učinkov ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ritonavir ne ozdravi okužbe s HIV-1 ali AIDS-a. Bolnikom, ki dobivajo ritonavir ali kakšno drugo protiretrovirusno zdravilo, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV-1.

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec z drugimi zaviralci proteaz, je treba upoštevati vse podrobnosti opozoril in previdnostnih ukrepov za posamezen zaviralec proteaz; zato natančno preberite povzetek glavnih značilnosti uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec

Bolniki s kronično drisko ali malabsorpcijo

Dodaten nadzor je priporočljiv, če se pojavi driska. Razmeroma velika pogostnost driske med zdravljenjem z ritonavirjem lahko ogrozi absorpcijo in (zaradi zmanjšane sodelovalnosti bolnika) učinkovitost ritonavirja ali drugih sočasno uporabljenih zdravil. Hudo, dolgotrajno, z ritonavirjem povezano bruhanje in/ali driska lahko poleg tega ogrozi delovanje ledvic. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljivo nadzirati delovanje ledvic.

Hemofilija

Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo tipa A in B so med uporabo zaviralcev proteaz ugotavljali večjo nagnjenost h krvavitvam, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekaterim bolnikom so dali dodatni faktor VIII. V več kot polovici opisanih primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali oz. ga znova vpeljali, če je bilo pred tem prekinjeno. Izkazalo se je, da gre za vzročno razmerje, čeprav mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Pankreatitis

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati; če je diagnoza pankreatitisa potrjena, je treba zdravljenje z ritonavirjem prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske obnove so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Grave-ova bolezen in avtoimunske hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

Bolezni jeter

Ritonavirja ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno terapijo, bolj ogrožajo hudi in potencialno smrtni neželeni učinki na jetrih. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju proti hepatitisu B ali C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter (vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom) se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavijo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba kontrolirati skladno s standardno prakso. Če se bolezen jeter pri takšnih bolnikih poslabša, pride v poštev prekinitve ali prenehanje zdravljenja.

Bolezni ledvic

Ker je ledvični očistek ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka (glejte tudi poglavje 4.2).

V klinični praksi so pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirijskega fumarata (DF) poročali o pojavu odpovedi ledvic, okvare ledvic, povečane koncentracije kreatinina, hipofosfatemije in proksimalne tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno strukturno bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Ritonavir morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Če je ritonavir uporabljen kot protiretrovirusno zdravilo, je treba upoštevati naslednja opozorila in previdnostne ukrepe. Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec v odmerkih 100 mg in 200 mg, ni mogoče domnevati, da prav tako veljajo naslednja opozorila in previdnostni ukrepi. Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec, je treba upoštevati vse podrobnosti opozoril in previdnostnih ukrepov za sočasno uporabljeni zaviralec proteaz. Preverite poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti uporabljenega zaviralca proteaz, da boste ugotovili, ali pridejo v poštev spodaj navedene informacije.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5)

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki jemljejo ritonavir. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba ritonavirja in teh zdravil bistveno zviša njihovo koncentracijo in lahko povzroči z njimi povezane neželene učinke, npr. hipotenzijo in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafila ali vardenafila z ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilu in ritonavirja je kontraindicirana pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMGCoA

Presnova zaviralcev reduktaze HMG-CoA simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A. Hkratna uporaba ritonavirja s simvastatinom ali lovastatinom zato ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi ritonavirja z atorvastatinom, ki se v manjši meri presnavlja s CYP3A; v poštev pride zmanjšanje odmerkov. Izločanje rosuvastatina ni odvisno od CYP3A, vendar je med sočasno uporabo z ritonavirjem opisano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen, vendar je možno, da gre za posledico zaviranja transporterja. Če sta atorvastatin ali rosuvastatin uporabljena hkrati z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem ali protiretrovirusnim zdravilom, je treba uporabiti najmanjše odmerke atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Kolhicin

Življensko ogrožujoče interakcije in tiste s smrtnim izidom so bile poročane pri bolnikih, zdravljenih s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Digoksin

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju ritonavirja bolnikom, ki jemljejo digoksin. Pričakovati je namreč treba, da sočasna uporaba ritonavirja in digoksina zviša koncentracijo digoksina. Zvišanje koncentracije digoksina se lahko sčasoma zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom, ki ob uvedbi ritonavirja že jemljejo digoksin, je treba odmerek zmanjšati na polovico njihovega običajnega odmerka. Po začetku sočasne uporabe ritonavirja in digoksina je treba bolnike več tednov kontrolirati pogosteje kot ponavadi.

Pri bolnikih, ki ob uvedbi digoksina že jemljejo ritonavir, je treba digoksin uvesti bolj postopoma kot ponavadi. Med tem obdobjem je treba koncentracijo digoksina kontrolirati intenzivneje kot ponavadi, odmerek pa prilagajati, kot je potrebno glede na klinični in elektrokardiografski izvid ter koncentracijo digoksina.

Etinilestradiol

Med uporabo ritonavirja v terapevtskih ali majhnih odmerkih pride v poštev uporaba pregradnih ali drugih nehormonskih načinov kontracepcije. Ritonavir, uporabljen sočasno s kontraceptivi, ki vsebujejo estradiol, bo namreč verjetno zmanjšal njihov učinek in spremenil profil maternične krvavitve.

Glukokortikoidi

Sočasna uporaba ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganje sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo (glejte poglavje 4.5).

Trazodon

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju ritonavirja bolnikom, ki uporabljajo trazodon. Trazodon je substrat CYP3A4 in pričakovati je, da sočasna uporaba ritonavirja zviša koncentracijo trazodona. V študijah medsebojnega delovanja z enim odmerkom pri zdravih prostovoljcih so zabeležili neželene učinke: navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo (glejte poglavje 4.5).

Rivaroksaban

Zaradi večjega tveganja za krvavitve ritonavirja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban (glejte poglavje 4.5).

Riociguat

Sočasna uporaba ritonavirja ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja izpostavljenosti riociguatu (see section 4.5).

Vorapaksar

Sočasna uporaba ritonavirja ni priporočljiva zaradi možnosti povečane izpostavljenosti vorapaksarju (glejte poglavje 4.5).

Bedakilin

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi lahko povečalo tveganje za neželene učinke bedakilina. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardigrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in poglejte v povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Delamanid

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (ritonavirjem) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z ritonavirjem smatra za potrebno, skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG-jem (glejte poglavje 4.5 in poglejte v povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Značilnosti medsebojnega delovanja zaviralcev proteaz HIV, uporabljenih sočasno z majhnimi odmerki ritonavirja, so odvisne od specifičnega sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Za opis mehanizmov in možnih mehanizmov, ki prispevajo k medsebojnemu delovanju zaviralcev proteaz, glejte poglavje 4.5. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za posamezni spodbujevani zaviralec proteaz.

Sakvinavir

Odmerkov ritonavirja, večjih od 100 mg dvakrat na dan, ne smete uporabljati. Ugotovljeno je, da večje odmerke ritonavirja spremlja večja pogostnost neželenih učinkov. Sočasna uporaba sakinavirja in ritonavirja je povzročila hude neželene učinke, predvsem diabetično ketoacidozo in jetrne motnje, zlasti pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter.

Sakvinavirja/ritonavirja ne smete dajati hkrati z rifampicinom: med sočasno uporabo teh treh zdravil namreč obstaja tveganje za hude hepatotoksične učinke (ki se pokažejo z zvišanjem jetrnih transaminaz) (glejte poglavje 4.5).

Tipranavir

Med sočasno uporabo tipranavirja z 200 mg ritonavirja so bili opisani primeri kliničnega hepatitisa in dekompenzacije jeter, vključno z nekaj smrtnimi primeri. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s sočasno okužbo s hepatitisom B ali C, kajti tveganje za toksične učinke na jetrih je pri njih večje.

Odmerkov ritonavirja, manjših od 200 mg dvakrat na dan, ne smete uporabljati, ker lahko spremenijo učinkovitost kombinacije.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih kot 100 mg dvakrat na dan, ni klinično ocenjena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostne značilnosti kombinacije, zato ni priporočljiva.

Atazanavir

Sočasna uporaba atazanavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih kot 100 mg enkrat na dan, ni klinično ocenjena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostne značilnosti atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija), zato ni priporočljiva. Kadar je atazanavir z ritonavirjem sočasno uporabljen z efavirencem, je potrebno premisliti o povečanju odmerka ritonavirja na 200 mg enkrat na dan. V tem primeru je potrebno skrbno klinično spremljanje. Za nadaljne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 87,75 mg natrija na tableto, kar ustreza 4,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa s strani Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), ki je 2 g natrija za odrasle.

Največji dnevni odmerek tega zdravila ustreza 53 % priporočenega največjega dnevnega vnosa za natrij s strani Svetovne zdravstvene organizacije (WHO).

Ritonavir ima veliko vsebnost natrija. To je treba še posebej upoštevati pri tistih, ki so na dieti z majhno vsebnostjo natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo

Ritonavir ima veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavre oksidacijo po naslednjem zaporedju: CYP3A4 > CYP2D6. Sočasna uporaba zdravila ritonavirja z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko poveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko poveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Pri nekaterih zdravilih (npr. pri alprazolamu) se lahko zaviralni učinki ritonavirja na CYP3A4 sčasoma zmanjšajo. Ritonavir ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein in lahko zavre ta prenašalec. Zaviralni učinek ritonavirja (z drugimi zaviralci proteaz ali brez njih) na aktivnost P-gp se lahko sčasoma zmanjša (npr. digoksin in feksofenadin – glejte spodnjo tabelo "Učinki ritonavirja na neretrovirusna zdravila"). Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 in tako lahko poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh. Posledica je lahko manjša sistemska izpostavljenost takšnim zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Pomembne informacije o medsebojnem delovanju zdravil med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca vsebuje tudi povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo ritonavirja

Sočasna uporaba zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjša koncentracijo ritonavirja v serumu, ker šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravila. Zdravil rastlinskega izvora s šentjanževko se zato ne sme uporabljati v kombinaciji z

ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, je treba njeno jemanje prekiniti in, če je mogoče, kontrolirati raven virusov. Koncentracija ritonavirja se lahko po prenehanju jemanja šentjanževke zveča. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka ritonavirja. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po opustitvi šentjanževke (glejte poglavje 4.3).

Določena sočasno uporabljena zdravila (npr. delavirdin, efavirenz, fenitoin in rifampicin) lahko vplivajo na koncentracijo ritonavirja v serumu. Ta medsebojna delovanja so navedena v spodnjih tabelah interakcij.

Zdravila, na katera vpliva uporaba ritonavirja

Medsebojna delovanja med ritonavirjem in zaviralci proteaz, protiretrovirusnimi zdravili razen zaviralcev proteaz in neretrovirusnimi zdravili so našeta v spodnjih tabelah. Ta seznam ni vsevključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno posamezen SmPC.

Tabela 3. Medsebojno delovanje zdravil – ritonavir z zaviralci proteaz

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Ocenjena zdravila	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 na 12 ur	100 na 12 ur	Amprenavir ²	↑ 64 %	↑ 5-krat
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo amprenavirja v serumu. Klinične študije so potrdile varnost in učinkovitost 600 mg amprenavirja dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan. Peroralne raztopine ritonavirja pri otrocih ne smete uporabljati sočasno s peroralno raztopino amprenavirja, ker obstaja tveganje za toksične učinke pomožnih snovi v teh dveh pripravkih. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za amprenavir.					
Atazanavir	300 na 24 ur	100 na 24 ur	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86 % ↑ 2-krat	↑ 11-krat ↑ 3- do 7-krat
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo atazanavirja v serumu. Klinične študije so potrdile varnost in učinkovitost 300 mg atazanavirja enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan za zdravljenje bolnikov, ki so že dobivali terapijo. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir.					
Darunavir	600, posamičen	100 na 12 ur	Darunavir	↑ 14-krat	
Ritonavir zavira CYP3A in tako zviša koncentracijo darunavirja v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka darunavirja je treba darunavir uporabljati skupaj z ritonavirjem. Odmerki ritonavirja, večji od 100 mg dvakrat na dan skupaj z darunavirjem niso raziskani. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.					
Fosamprenavir	700 na 12 ur	100 na 12 ur	Amprenavir	↑ 2,4-krat	↑ 11-krat
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo amprenavirja (iz fosamprenavirja) v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka je treba fosamprenavir uporabiti z ritonavirjem. Klinične študije so potrdile varnost in učinkovitost 700 mg fosamprenavirja dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan. Ritonavir s fosamprenavirjem ni raziskan v odmerkih, večjih od 100 mg dvakrat na dan. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za fosamprenavir.					
Indinavir	800 na 12 ur	100 na 12 ur	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
	400 na 12 ur	400 na 12 ur	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 72 % ↔ ↔	ND ↑ 4-krat ↔
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo indinavirja v serumu. Ustrezni odmerki te kombinacije, kar zadeva učinkovitost in varnost, niso ugotovljeni. Z odmerki, višjimi od 100 mg dvakrat na dan, se farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem le minimalno poveča. Med sočasno uporabo ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) in indinavirja (800 mg dvakrat na dan) je potrebna previdnost, kajti poveča se lahko tveganje za nefrolitiazio.					
Nelfinavir	1250 na 12 ur	100 na 12 ur	Nelfinavir	↑ 20-39 %	ND
	750, posamičen	500 na 12 ur	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152 % ↔	ND ↔
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo nelfinavirja v serumu. Ustrezni odmerki te kombinacije, kar zadeva učinkovitost in varnost, niso ugotovljeni. Z odmerki, višjimi od 100 mg dvakrat na dan, se farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem le minimalno poveča.					

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Ocenjena zdravila	AUC	C _{min}
Sakvinavir	1000 na 12 ur 400 na 12 ur	100 na 12 ur 400 na 12 ur	Sakvinavir ⁴ Ritonavir ↔ Sakvinavir ⁴ Ritonavir ↔	↑ 15-krat ↔ ↑ 17-krat ↔	↑ 5-krat ↔ ND ↔
<p>Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zviša koncentracijo sakvinavirja v serumu. Sakvinavir morate uporabljati zgolj v kombinaciji z ritonavirjem. Ritonavir 100 mg dvakrat na dan s sakvinavirjem 1000 mg dvakrat na dan zagotavlja 24-urno sistemsko izpostavljenost sakvinavirju, ki je podobna ali večja, kot je dosežena s 1200 mg sakvinavirja trikrat na dan brez ritonavirja.</p> <p>V klinični študiji, s katero so pri zdravih prostovoljcih raziskali medsebojno delovanje 600 mg rifampicina enkrat na dan ter 1000 mg sakvinavirja s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, so po 1 do 5 dneh sočasne uporabe zabeležili hude toksične učinke na jetrne celice z zvišanjem transaminaz do > 20-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Zaradi tveganja za hepatotoksične učinke sakvinavirja/ritonavirja ne smete dajati skupaj z rifampicinom.</p> <p>Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sakvinavir.</p>					
Tipranavir	500 na 12 ur	200 na 12 ur	Tipranavir Ritonavir	↑ 11-krat ↓ 40 %	↑ 29-krat ND
<p>Ritonavir zavira CYP3A in tako zviša koncentracijo tipranavirja v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka je treba tipranavir dajati z nizkoodmernim ritonavirjem. S tipranavirjem ne smete uporabljati odmerkov ritonavirja, manjših od 200 mg dvakrat na dan, ker lahko spremenijo učinkovitost kombinacije. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tipranavir.</p> <p>ND: Ni določeno.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na podlagi medštudijske primerjave s 400 mg samega atazanavirja enkrat na dan. 2. Na podlagi medštudijske primerjave s 1200 mg samega amprenavirja dvakrat na dan. 3. Na podlagi medštudijske primerjave z 800 mg samega indinavirja trikrat na dan. 4. Na podlagi medštudijske primerjave s 600 mg samega sakvinavirja trikrat na dan. 					

Tabela 4. Medsebojno delovanje zdravil – ritonavir s protiretrovirusnimi zdravili razen zaviralcev proteaz

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Ocenjena zdravila	AUC	C _{min}
Didanozin	200 na 12 ur	600 na 12 ur 2 uri pozneje	Didanozin	↓ 13 %	↔
<p>Ritonavir je priporočljivo jemati s hrano, didanozin pa je treba vzeti na prazen želodec. Zato mora med uporabo enega in drugega miniti 2,5 ure. Spreminjanje odmerka praviloma ni potrebno.</p>					
Delavirdin	400 na 8 ur	600 na 12 ur	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
<p>Primerjava podatkov iz preteklosti ne kaže vpliva ritonavirja na farmakokinetiko delavirdina. Če je ritonavir uporabljen v kombinaciji z delavirdinom, pride v poštev zmanjšanje odmerka ritonavirja.</p>					
Efavirenz	600 na 24 ur	500 na 12 ur	Efavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
<p>Med sočasno uporabo efavirenza z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusnim zdravilom, so opažali večjo pogostnost neželenih učinkov (npr. omotico, navzejo, parestezije) in laboratorijskih nepravilnosti (zvišanje jetrnih encimov).</p>					
Maravirok	100 na 12 ur	100 na 12 ur	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
<p>Ritonavir zavira CYP3A in tako zviša koncentracijo maraviroka v serumu. Maravirok je mogoče uporabiti z ritonavirjem, da bi dosegli večjo izpostavljenost maraviroku. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.</p>					
Nevirapin	200 na 12 ur	600 na 12 ur	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
<p>Sočasna uporaba ritonavirja z nevirapinom ne povzroči klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki nevirapina ali ritonavirja.</p>					
Raltegravir	400, posamičen odmerek	100 na 12 ur	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
<p>Sočasna uporaba ritonavirja in raltegravirja nekoliko zmanjša koncentracijo raltegravirja.</p>					
Zidovudin	200 na 8 ur	300 na 6 ur	Zidovudin	↓ 25 %	ND
<p>Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo zidovudina in koncentracija zidovudina se zato lahko rahlo zviša. Spreminjanje odmerka praviloma ni potrebno.</p> <p>ND: Ni določeno</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na podlagi primerjave vzporednih skupin. 					

Tabela 5. Učinki ritonavirja na sočasno uporabljena neretrovirusna zdravila

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1				
Alfuzosin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo alfuzosina v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Derivati amfetamina				
Amfetamin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo amfetamina in njegovih derivatov. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).			
Analgetiki				
Buprenorfin	16 na 24 ur	100 na 12 ur	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfin			↑ 33 %	↑ 108 %
Presnovki glukuronida			↔	↔
Višja koncentracija buprenorfina in njegovega aktivnega presnovka v plazmi ni povzročila klinično pomembnih farmakodinamičnih sprememb v populaciji bolnikov s toleranco za opioide. Prilagoditev odmerkov buprenorfina ali ritonavirja v primeru njune skupne uporabe zato najbrž ni potrebna. Če ritonavir uporabljate v kombinaciji z drugim zaviralcem proteaz in buprenorfinom, morate za specifične informacije o odmerjanju sočasno uporabljenega zaviralca proteaz upoštevati njegov povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).				
Petidin, piroksikam, propoksifen	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo norpetidina, piroksikama in propoksifena v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Fentanil	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo fentanila v plazmi. Med sočasno uporabo fentanila in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (vključno z respiratorno depresijo).			
Metadon ¹	5, posamičen odmerek	500 na 12 ur,	↓ 36 %	↓ 38 %
Zaradi indukcije glukuronidacije utegne biti med sočasno uporabo metadona in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, potreben večji odmerek metadona. Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikov klinični odziv na zdravljenje z metadonom.				
Morfin	Koncentracija morfina se lahko zviša zaradi glukuronidacije, ki jo inducira sočasna uporaba ritonavirja, odmerjanega kot protivirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec.			
Antianginozna zdravila				
Ranolazin	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina. Sočasna uporaba z ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Antiarritmiki				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona in kinidina v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Digoksin	0,5, posamičen i.v. odmerek 0,4, posamičen peroralen odmerek	300 na 12h, 3 dni 200 na 12h, 13 dni	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
Interakcija je morda posledica tega, da ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, spremeni s P-glikoproteinom posredovani iztok digoksina. Zvišana koncentracija digoksina, ugotovljena pri prejemnikih ritonavirja, se lahko sčasoma zmanjša, ko se pojavi indukcija (glejte poglavje 4.4).				
Antiastringentik				
Teofilin ¹	3 mg/kg na 8 ur	500 na 12 ur	↓ 43 %	↓ 32 %
Zaradi indukcije CYP1A2 utegne biti med sočasno uporabo z ritonavirjem potreben večji odmerek teofilina.				
Zdravila proti raku in zaviralci kinaz				
Afatinib	20 mg, enkratni odmerek 40 mg, enkratni odmerek 40 mg, enkratni odmerek	200 na 12h/1h prej 200 na 12h/sočasno 200 na 12h/6h po	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP) in akutnega zavrtja P-gp z ritonavirjem. Obseg povečanja AUC in C _{max} je odvisen od časa uporabe ritonavirja. Pri uporabi afatiniba z ritonavirjem je potrebna previdnost (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib). Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.				
Abemaciklib	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.			
Sočasni uporabi abemacikliba in ritonavirja se je potrebno izogniti. Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, za priporočila glede prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciklib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciklibom.				
Apalutamid	Apalutamid je zmeren do močen induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti ritonavirju in s tem možnost izgube virološkega odziva. Poleg tega se ob sočasni uporabi z ritonavirjem lahko povečajo serumske koncentracije, kar lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno s konvulzivnimi napadi.			
Sočasna uporaba ritonavirja z apalutamidom ni priporočljiva.				
Ceritinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi CYP3A in P-gp zavrtja z ritonavirjem. Pri uporabi ceritiniba z ritonavirjem je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Dasatinib, nilotinib , vinkristin, vinblastin	Sočasna uporaba z ritonavirjem lahko poveča koncentracijo v serumu in posledično tudi pojavljanje neželenih učinkov.			
Enkorafenib	Serumske koncentracije se lahko povečajo ob sočasni uporabi z ritonavirjem, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in ritonavirja se je potrebno izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba ritonavir uporabiti in bolnika pozorno spremljati glede varnosti.			
Fostamatinib	Sočasna uporaba fostamatiniba z ritonavirjem lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči od odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.			
Ibrutinib	Serumske koncentracije ibrutiniba se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za toksičnost, vključno s pojavom sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in ritonavirja se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba ritonavir uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljate bolnika za toksičnost.			
Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem. Sočasna uporaba neratiniba in ritonavirja je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenjske ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).			
Venetoklaks	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejema stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks).			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Antikoagulanti				
Rivaroksaban	10, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 153-%	↑ 55 %
Vorapaksar	Zavrtje CYP3A in P-gp poveča koncentracijo rivaroksabana v plazmi in njegove farmakodinamične učinke; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato ritonavirja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban.			
Varfarin	5, posamičen odmerek	400 na 12 ur		
S-varfarin			↑ 9 %	↓ 9 %
R-varfarin			↓ 33 %	↔
Indukcija CYP1A2 in CYP2C9 povzroči znižanje koncentracije R-varfarina, medtem ko na farmakokinetiko S-varfarina sočasna uporaba ritonavirja vpliva le malo. Znižana koncentracija R-varfarina lahko zmanjša antikoagulantni učinek. Zato je med sočasno uporabo varfarina in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, priporočljivo nadziranje antikoagulacijskih parametrov.				
Antiepileptiki				
Karbamazepin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo karbamazepina v plazmi. Med sočasno uporabo karbamazepina in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, inducira oksidacijo s CYP2C9 in glukuronidacijo, zato je treba pričakovati, da zniža koncentracijo antiepileptičnih zdravil v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije v serumu in terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža koncentracije ritonavirja v serumu.			
Antidepresivi				
Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina in sertralina. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).			
Dezipramin	100, posamičen peroralni odmerek	500 na 12 ur	↑ 145 %	↑ 22 %

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Trazodon	50, posamičen odmerek	200 na 12 ur	↑ 2,4-krat	↑ 34 %
<p>AUC 2-hidroksi presnovka se je zmanjšala za 15 %, njegova C_{max} pa za 67 %. Če je dezipramin uporabljen hkrati z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo, je odmerek dezipramina priporočljivo zmanjšati.</p> <p>Med sočasno uporabo trazodona z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, so opažali večjo incidenco neželenih učinkov, povezanih s trazodonom. Če trazodon uporabite sočasno z ritonavirjem, morate kombinacijo uporabljati previdno, trazodon uvesti v najmanjšem odmerku ter kontrolirati bolnikov klinični odziv in prenašanja.</p>				
Zdravila za zdravljenje protina				
Kolhicin	<p>Pri sočasni uporabi kolhicina z ritonavirjem je mogoče pričakovati zvišano koncentracijo kolhicina.</p> <p>Življenjsko ogrožujoče interakcije zdravil in tiste s smrtnim izidom so bile poročane pri bolnikih zdravljenih s kolhicinom in ritonavirjem (zaviranje CYP3A4 in P-gp) pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glejte informacije o predpisovanju kolhicina.</p>			
Antihistaminiki				
Astemizol, terfenadin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo astemizola in terfenadina v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, lahko spremeni s P-glikoproteinom posredovani iztok feksofenadina in tako zviša koncentracijo feksofenadina. Zvišanje koncentracije feksofenadina se lahko sčasoma zmanjša, ko se razvije indukcija.			
Loratadin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo loratadina v plazmi. Med sočasno uporabo loratadina in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			
Protimikrobna zdravila				
Fusidna kislina	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo obeh, fusidne kisline in ritonavirja, v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Rifabutin ¹	150 na dan	500 na 12 ur,	↑ 4-krat	↑ 2,5-krat
Presnovek 25-O-dezacetilrifabutin			↑ 38-krat	↑ 16-krat
<p>Sočasna uporaba rifabutina in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, je kontraindicirana zaradi velikega povečanja AUC rifabutina (glejte poglavje 4.3). Pri nekaterih zaviralcih proteaz, sočasno uporabljenih z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem, je indicirano zmanjšanje odmerka rifabutina na 150 mg trikrat na teden. Upoštevati je treba specifična priporočila v povzetku glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zaviralca proteaz. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV.</p>				

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Rifampicin	Rifampicin lahko inducira presnovno ritonavirja, vendar omejeni podatki kažejo, da je ob sočasni uporabi visokih odmerkov ritonavirja (600 mg dvakrat dnevno) in rifampicina dodatni inducirajoči vpliv rifampicina (poleg ritonavirja samega) majhen in v primeru visokoodmerne terapije z ritonavirjem nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ritonavirja. Vpliv ritonavirja na rifampicin ni znan.			
Vorikonazol	200 na 12 ur 200 na 12 ur	400 na 12 ur 100 na 12 ur	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
Atovakon	Sočasna uporaba ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, in vorikonazola je kontraindicirana zaradi zmanjšane koncentracije vorikonazola (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi vorikonazola in ritonavirja, odmerjanega kot farmakokinetični stopnjevalec, se je treba izogibati, razen če pretehtanje koristi in tveganj za bolnika upravičuje uporabo vorikonazola.			
Bedakilin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, inducira glukuronidacijo, zato je treba pričakovati, da zniža koncentracijo atovakona v plazmi. Med sočasno uporabo atovakona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije v serumu in terapevtskih učinkov.			
Klaritromicin presnovek 14-OH klaritromicin	Študij medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem ni na razpolago. V študiji medsebojnega delovanja, v kateri so preiskovanci prejeli enkratni odmerek bedakilina in več odmerkov lopinavirja/ritonavirja, se je AUC bedakilina povečala za 22 %. To povečanje je verjetno posledica jemanja ritonavirja in bolj izrazit učinek se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo. Sočasni uporabi se je treba zaradi tveganja za neželene učinke bedakilina izogibati. Če je korist večja od tveganja je pri sočasni uporabi bedakilina z ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in poglejte v povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).			
Delamanid	500 na 12 ur,	200 na 8 ur	↑ 77 % ↓ 100 %	↑ 31 % ↓ 99 %
Eritromicin, itraconazol	Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba zmanjševati, ker ima klaritromicin široko terapevtsko okno. Hkrati z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, ne smete uporabljati odmerkov klaritromicina, večjih od 1 g na dan. Pri bolnikih z okvaro ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina: bolnikom z očistkom kreatinina od 30 do 60 ml/min je treba odmerek zmanjšati za 50 %, tistim z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min pa za 75 %.			
	Študije o medsebojnem delovanju samo z ritonavirjem ni na voljo. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih, ki so 14 dni prejeli 100 mg delamanida dvakrat na dan in lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan je bila izpostavljenost presnovka delamanida DM-6705 povečana za 30 %. Zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc zaradi DM-6705, ko je bilo potrebno sočasno dajanje delamanida z ritonavirjem, se skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje z EKG-jem (glejte poglavje 4.4 in poglejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).			
	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo eritromicina in itraconazola v plazmi. Med sočasno uporabo eritromicina ali itraconazola z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Ketokonazol	200 na dan	500 na 12 ur	↑ 3,4-krat	↑ 55 %
Ritonavir zavira presnovo ketokonazola s CYP3A. Med sočasno uporabo ketokonazola in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, pride zaradi večje incidence neželenih učinkov na prebavila in jetra v poštev zmanjšanje odmerka ketokonazola.				
Sulfametoksazol/Trimetoprim ²	800/160, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
Med sočasnim zdravljenjem z ritonavirjem odmerka kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim praviloma ni treba spreminjati.				
Antipsihotiki/Nevroleptiki				
Klozapin, pimozid	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo klozapina in pimozida v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo haloperidola, risperidona in tioridazina. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov .			
Lurasidon	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona. Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Kvetiapin	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem, lahko pričakujemo zvišane koncentracije kvetiapina. Sočasna uporaba ritonavirja in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom (glejte poglavje 4.3).			
Agonisti β2-receptorjev (dolgodelujoči)				
Salmeterol	Ritonavir zavira CYP3A4 in pričakovati je treba izrazito zvišanje koncentracije salmeterola v plazmi. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.			
Antagonisti kalcijevih kanalčkov				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo antagonistov kalcijevih kanalčkov v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			
Antagonisti endotelinskih receptorjev				
Bosentan	Sočasna uporaba bosentana in ritonavirja lahko poveča maksimalno koncentracijo bosentana v stanju dinamičnega ravnovesja in površino pod krivuljo (AUC).			
Riociguat	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi CYP3A in P-gp zavrtja z ritonavirjem. Sočasna uporaba riociguata z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).			
Derivati ergot alkaloidov				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo derivatov ergot alkaloidov v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil				
Cisaprid	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo cisaprida v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z ritonavirjem. Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in ritonavirja ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.			
Zaviralci proteaz virusa hepatitisa C				
Simeprevir	200 na dan	100 na 12 ur	↑ 7.2-krat	↑ 4.7-krat
Ritonavir zviša plazemske koncentracije simeprevirja, kar je posledica zaviranja CYP3A4. Sočasna uporaba ritonavirja s simeprevirjem ni priporočljiva.				
Zaviralci reduktaze HMG-CoA				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Pri zaviralcih reduktaze HMG-CoA, ki so zelo odvisni od presnove s CYP3A (npr. lovastatin in simvastatin), je treba med sočasno uporabo z ritonavirjem, odmerjanem kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, pričakovati izrazito zvišanje njihove koncentracije v plazmi. Ker lahko zvišana koncentracija lovastatina in simvastatina povzroči nagnjenost k miopatijam, vključno z rbdomiolizo, je sočasna uporaba teh zdravil z ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A. Izločanje rosuvastatina ni odvisno od CYP3A, vendar je med sočasno uporabo z ritonavirjem opisano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen, vendar je možno, da gre za posledico zaviranja transporterja. Če sta atorvastatin ali rosuvastatin uporabljena hkrati z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem ali protiretrovirusnim zdravilom, je treba uporabiti najmanjše možne odmerke atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.			
Hormonski kontraceptivi				
Etinilestradiol	50 µg, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↓ 40 %	↓ 32 %
Med sočasno uporabo ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je treba zaradi znižanja koncentracije etinilestradiola uporabljati pregradne ali druge nehormonske načine kontracepcije. Verjetno je, da bo ritonavir spremenil profil maternične krvavitve in zmanjšal učinkovitost kontraceptivov, ki vsebujejo estradiol (glejte poglavje 4.4).				
Imunosupresivi				
Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo ciklosporina, takrolimusa ali everolimusa v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov				
Lomitapid	CYP3A4 zaviralci povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida. Zato je sočasna uporaba ritonavirjem z lomitapidom kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).			
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)				
Avanafil	50, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 13-krat	↑ 2,4-krat
Sočasna uporaba avanafila z ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).				
Sildenafil	100, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↑ 11-krat	↑ 4-krat
Sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije je treba previdno uporabljati z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusnim zdravilom ali farmakokinetičnim stopnjevalcem. V nobenem primeru ne sme odmerek sildenafilu preseči 25 mg v 48 urah (glejte tudi poglavje 4.4). Sočasna uporaba sildenafilu in ritonavirja je kontraindicirana pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).				
Tadalafil	20, posamičen odmerek	200 na 12 ur	↑ 124 %	↔
Med sočasno uporabo tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je potrebna previdnost; odmerek tadalafila je treba zmanjšati in ne sme preseči 10 mg na 72 ur. Ob tem je potrebno intenzivnejše nadziranje glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).				
Pri sočasni uporabi tadalafila z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tadalafil.				
Vardenafil	5, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 49-krat	↑ 13-krat
Sočasna uporaba vardenafila z ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).				

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Sedativi/hipnotiki				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni in parenteralni midazolam in	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo klorazepata, diazepama, estazolama in flurazepama v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Midazolam se obsežno presnavlja s pomočjo CYP3A4. Sočasna uporaba ritonavirja lahko zelo zviša koncentracijo tega benzodiazepina. Študij medsebojnega delovanja glede sočasne uporabe ritonavirja in benzodiazepinov ni bilo izvedenih. Na podlagi podatkov o drugih zaviralcih CYP3A4 pa je mogoče pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje po peroralni uporabi. Zato ritonavirja ne smete uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe ritonavirja in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz nakazujejo možno 3- do 4-kratno zvišanje koncentracije midazolama v plazmi. Če ritonavir uporabite sočasno s parenteralnim midazolamom, morate to izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančno klinično spremljanje in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali podaljšane sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.			
Triazolam	0,125 posamičen odmerek	200, 4 odmerki	↑ > 20-krat	↑ 87 %
	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zviša koncentracijo triazolama v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Petidin	50 posamičen peroralni odmerek	500 na 12 ur	↓ 62 %	↓ 59 %
Presnovka norpetidina			↑ 47 %	↑ 87 %
	Uporaba petidina in ritonavirja je kontraindicirana zaradi zvišane koncentracije presnovka norpetidina, ki deluje analgetično in stimulira osrednje živčevje. Zvišana koncentracija norpetidina lahko poveča tveganje za učinke na osrednjem živčevju (npr. konvulzivne napade), glejte poglavje 4.3.			
Alprazolam	1, posamičen odmerek	200 na 12 ur, 2 dni	↑ 2,5-krat	↔
		500 na 12 ur, 10 dni	↓ 12 %	↓ 16 %
	Po uvedbi ritonavirja se je pojavilo zavrtje presnove alprazolama. Po 10-dnevni uporabi ritonavirja niso opazili nobenega zaviralnega učinka ritonavirja. Kadar je alprazolam uporabljen sočasno z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je prvih nekaj dni potrebna previdnost, preden se razvije indukcija presnove alprazolama.			
Buspiron	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo buspirona v plazmi. Med sočasno uporabo buspirona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
Uspavalo				
Zolpidem	5	200, 4 odmerki	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem in ritonavir je mogoče uporabljati skupaj ob natančnem nadziranju čezmernih sedativnih učinkov.				
Zdravilo za zdravljenje odvisnosti od nikotina				
Bupropion	150 150	100 na 12 ur 600 na 12 ur	↓ 22 % ↓ 66 %	↓ 21 % ↓ 62 %
Bupropion se primarno presnavlja s CYP2B6. Pričakovati je, da sočasna uporaba bupropiona s ponavljajočimi odmerki ritonavirja zmanjša raven bupropiona. Domnevno gre za posledico indukcije presnove bupropiona. Ker pa je tudi ugotovljeno, da ritonavir <i>in vitro</i> zavira CYP2B6, priporočenega odmerka bupropiona ne smete prekoračiti. V nasprotju z dolgotrajno uporabo ritonavirja po kratkotrajni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja (200 mg dvakrat na dan, 2 dni) ni bilo pomembnega medsebojnega delovanja z bupropionom, kar kaže, da se lahko znižanje koncentracije bupropiona pojavi več dni po začetku sočasne uporabe z ritonavirjem.				
Steroidi				
Inhalirani, injicirani ali intranazalni flutikazonpropionat, budezonid, triamcinolon				
Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in inhalirani ali intranazalni flutikazonijev propionat, so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo (v omenjeni študiji so zabeležili 86 % znižanje koncentracije kortizola v plazmi). Podobni učinki bi se lahko pojavili tudi pri drugih kortikosteroidih, ki jih presnavlja CYP3A, npr. pri budezonidu in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali kot farmakokinetični stopnjevalec, in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist terapije odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje glukokortikoida, ob čemer je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke, ali pa prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega utegne biti v primeru opustitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.				
Deksametazon	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A. Zato je treba pričakovati, da zviša koncentracijo deksametazona v plazmi. Med sočasno uporabo deksametazona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.			
Prednizolon	20	200 na 12 ur	↑ 28 %	↑ 9 %
Med sočasno uporabo prednizolona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov. AUC presnovka prednizolona se je povečala za 37 % po 4 dneh in za 28 % po 14 dneh sočasnega jemanja z ritonavirjem.				
Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni				
Levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir, in levotiroksinom. Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z ritonavirjem.			
ND: ni določeno 5. Na podlagi primerjave vzporednih skupin 6. Sulfametoksazol je bil uporabljen sočasno s trimetoprimom.				

Med sočasno uporabo ritonavirja z dizopiramidom, meksiletinom ali nefazodonom so bili opisani kardiološki in nevrološki učinki. Možnosti za medsebojno delovanje zdravil ni mogoče izključiti.

Ritonavir je v veliki meri vezan na beljakovine. Zato je poleg zgoraj naštetih interakcij treba upoštevati možnost večjih terapevtskih in toksičnih učinkov zaradi izpodrinjenja sočasno uporabljenih zdravil z vezave na beljakovine.

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Pomembne informacije o medsebojnem delovanju zdravil med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca vsebuje tudi povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂

Zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂: zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂ (npr. omeprazol ali ranitidin) lahko zmanjšajo koncentracijo sočasno uporabljenih zaviralcev proteaz. Za specifične informacije o vplivu sočasne uporabe zdravil, ki zmanjšujejo kislino, glejte povzetek glavnih značilnosti hkrati uporabljanega zaviralca proteaz. Na podlagi študij medsebojnega delovanja zaviralcev proteaz, ojačenih z ritonavirjem (lopinavir/ritonavir, atazanavir), sočasna uporaba omeprazola ali ranitidina na učinkovitost ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ne vpliva signifikantno, čeprav se izpostavljenost rahlo spremeni (okoli 6-18 %).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo je bilo ritonavirju izpostavljeno veliko število (6100 živorojenih) nosečnic; od tega je bilo 2800 živorojenih izpostavljenih v prvem trimesečju. Ti podatki se v glavnem nanašajo na izpostavljenost v primerih, ko je bil ritonavir uporabljen v kombinirani terapiji: ne v terapevtskih odmerkih ritonavirja, temveč v manjših odmerkih kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz. Ti podatki ne kažejo večjega deleža prirojenih hib kot je delež, ugotovljen s sistemi populacijskega nadzora prirojenih hib. Podatki pri živalih so pokazali toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ritonavir se lahko uporabi med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Ritonavir ima neželjeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Zato je treba med zdravljenjem uporabiti drug, učinkovit in varen način kontracepcije.

Dojenje

Omejeni objavljeni podatki poročajo, da je ritonavir prisoten v materinem mleku.

Ni podatkov o učinkih ritonavirja na dojenega otroka ali o učinkih zdravila na proizvodnjo mleka. Zaradi možnosti (1) prenosa virusa HIV (pri HIV negativnih dojenčkih), (2) razvoja virusne rezistence (pri HIV pozitivnih dojenčkih) in (3) resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku je priporočljivo, da ženske, ki so okužene z virusom HIV, ne dojijo svojih otrok, če prejemajo ritonavir.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu ritonavirja na plodnost pri človeku. Študije na živalih niso pokazale škodljivega vpliva ritonavirja na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Omotica je znan neželeni učinek, ki ga je treba upoštevati, kadar naj bi bolnik vozil oz. upravljal s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Neželeni učinki, povezani z uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca, so odvisni od specifičnega sočasno uporabljanega zaviralca proteaz. Za informacije o neželenih učinkih glejte povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju po prihodu zdravila na trg, pri odraslih bolnikih

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli samo ritonavir ali le-tega v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili, so bili gastrointestinalne motnje (vključno z diarejo, navzejo, bruhanjem, bolečinami v trebuhu (v spodnjem in zgornjem predelu)), nevrološke motnje (vključno s parestezijo in parestezijo okrog ust) in utrujenost/astenija.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Opisani so bili naslednji zmerni do hudi neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z ritonavirjem. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Učinke, ki imajo navedeno pogostnost "neznana", so ugotovili med spremljanjem po začetku trženja zdravila.

Tabela 6. Neželeni učinki v kliničnih študijah in obdobju po prihodu zdravila na trg, pri odraslih bolnikih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila levkocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev, trombocitopenija
	občasni	povečanje števila nevtrofilcev
Bolezni imunskega sistema	pogosti	probčutljivost vključno z urtikarijo in edemom obraza
	redki	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, protin, edem in periferni edem, dehidracija (ponavadi povezana z gastrointestinalnimi simptomi)
	občasni	diabetes mellitus
	redki	hiperglikemija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	zelo pogosti	dizgevnost, parestezija okrog ust in periferna parestezija, glavobol, omotica, periferna nevropatija
	pogosti	nespečnost, anksioznost, zmedenost, motnje pozornosti, sinkopa, konvulzije
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Bolezni srca	občasni	miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	Hipertenzija, hipotenzija vključno z ortostatsko hipotenzijo, hladne okončine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	faringitis, bolečine v žrelu, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu (v zgornjem in spodnjem predelu), navzea, driska (vključno s hudo drisko in elektrolitskimi motnjami), bruhanje, dispepsija
	pogosti	anoreksija, flatulenca, razjede v ustih, gastrointestinalna krvavitev, gastroezofagealna refluksna bolezen, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis (vključno z zvišanjem AST, ALT, GGT), zvišanje bilirubina v krvi (vključno z zlatenico)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	srbenje, izpuščaj (eritematozni in makulopapulozni)
	pogosti	akne
	redko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija in bolečine v hrbtu
	pogosti	miozitis, rabdomioliza, mialgija, miopatija/zvišana CPK
Bolezni sečil	pogosti	povečano uriniranje, okvara ledvic (oligurija, zvišanje kreatinina)
	občasni	akutna odpoved ledvic
	neznana pogostnost	nefrolitiza
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	menoragija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost vključno z astenijo, rdečica, občutek vročine
	pogosti	zvišana telesna temperatura, hujšanje
Preiskave	pogosti	zvišanje amilazeznižanje prostega in celotnega tiroksina
	občasni	zvišanje glukoze, zvišanje magnezija, zvišanje alkalne fosfataze

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so se pojavljali zvišanje jetrnih transaminaz, ki so presegle petkratno zgornjo normalno mejo, klinični hepatitis in ikterus.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Grave-ova bolezen in avtoimunske hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ritonavirjem, vključno s tistimi, ki so doživeli hipertrigliceridemijo, se je pojavil pankreatitis. Opisanih je bilo nekaj smrtnih primerov. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostni profil ritonavirja pri otrocih, starejših od 2 let, je podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem ritonavirja pri ljudeh je malo. V kliničnih študijah je en bolnik dva dni jemal 1.500 mg ritonavirja na dan; navajal je parestezije, ki so po zmanjšanju odmerka izginile. Opisan je primer ledvične odpovedi z eozinofilijo.

Med znaki toksičnosti, ki so jih ugotavljali pri živalih (miših in podganah), so zmanjšana aktivnost, ataksija, dispneja in tremor.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje ritonavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja ritonavirja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Zaradi topnostnih značilnosti in možnosti transintestinalnega izločanja naj bi zdravljenje prevelikega odmerjanja obsegalo izpiranje želodca in uporabo aktivnega oglja. Ker se ritonavir izdatno presnavlja v jetrih in je zelo vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila zdravilo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz.
Oznaka ATC: J05AE03.

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem temelji na tem, da ritonavir močno zavira presnovo s CYP3A. Izrazitost stopnjevanja je povezana s presnovno potjo sočasno uporabljenega zaviralca proteaz in od vpliva tega zaviralca na presnovo ritonavirja. Največje zavrtje presnove sočasno uporabljenega zaviralca proteaz je praviloma mogoče doseči z odmerkom ritonavirja od 100 do 200 mg dvakrat na dan, odvisno pa je od sočasno uporabljenega zaviralca proteaz. Za dodatne informacije o učinku ritonavirja na presnovo sočasno uporabljenega zaviralca proteaz glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti za posamezni sočasno uporabljeni zaviralec proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Ritonavir je peroralno aktiven peptidomimetični zaviralec aspartilproteaz HIV-1 in HIV-2. Zavrtje HIV-proteaz encimu onemogoči obdelavo poliproteinskega predhodnika *gag-pol*; tako nastajajo morfološko nezreli delci HIV, nezmožni za sprožanje novih ciklov okužbe. Ritonavir ima selektivno afiniteto za HIV-proteaze in le malo zavira človeške aspartilproteaze.

Ritonavir je bil prvi zaviralec proteaz (odobren leta 1996), katerega učinkovitost je bila dokazana v študiji s kliničnimi končnimi točkami. Toda ker ritonavir zavira presnovo, se v klinični praksi pretežno uporablja kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz (glejte poglavje 4.2).

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in zdravilno učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 45 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 5,5 (7,6) med uporabo ritonavirja 400 mg dvakrat na dan. Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5-krat večja kot med uporabo 600 mg odmerka ritonavirja dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem presešla potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,0 msec do 24,0 msec. Najdaljši interval PR je bil 252 msec, primerov srčne bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Odpornost

Izolati HIV-1, odporni proti ritonavirju, so bili selekcionirani *in vitro* in izolirani pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi odmerki ritonavirja.

Zmanjšanje protiretrovirusnega delovanja ritonavirja je v prvi vrsti povezano z mutacijami proteaz V82A/F/T/S in I84V. K odpornosti proti ritonavirju lahko pripomore tudi kopičenje drugih mutacij na proteaznem genu (vključno s položaji 20, 33, 36, 46, 54, 71 in 90). Na splošno se lahko s kopičenjem mutacij, povezanih z odpornostjo proti ritonavirju, zaradi navzkrižne odpornosti zmanjša dovzetnost za izbiro drugih zaviralcev proteaz. Za specifične informacije o mutacijah proteaz, povezanih z manjšim odzivom na ta zdravila, glejte povzetke glavnih značilnosti drugih zaviralcev proteaz ali stalne uradne posodobitve.

Klinični farmakodinamični podatki

Učinke ritonavirja (samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami) na biološke označevalce aktivnosti bolezni, npr. število celic CD4 in virusno RNA, so ocenili v več študijah bolnikov, okuženih s HIV-1. Najpomembnejše so naslednje študije.

Uporaba pri odraslih

Kontrolirana študija, dokončana leta 1996, ritonavirja kot dodatnega zdravila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, predhodno izdatno zdravljenih z nukleozidnimi analogi in z izhodiščnim številom celic CD4 ≤ 100 celic/ μ l, je pokazala zmanjšanje umrljivosti in dogodkov, ki opredeljujejo aids. Srednja povprečna sprememba v primerjavi z izhodiščno koncentracijo HIV RNA v 16 tednih je bila $-0,79 \log_{10}$ (največje srednje zmanjšanje: $1,29 \log_{10}$) v skupini, ki je prejela ritonavir, v primerjavi z $-0,01 \log_{10}$ v kontrolni skupini. Najpogosteje uporabljeni nukleozidi v tej študiji so bili zidovudin, stavudin, didanozin in zalcitabin.

V študiji, dokončani leta 1996, ki je zajela bolnike z manj napredovalo okužbo s HIV-1 (200-500 celic CD4/ μ l) brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja, je ritonavir v kombinaciji z zidovudinom ali sam zmanjšal virusno breme v plazmi in zvečal število celic CD4. Srednja povprečna sprememba v primerjavi z izhodiščno koncentracijo HIV RNA v 48 tednih je bila $-0,88 \log_{10}$ v skupini na ritonavirju, $-0,66 \log_{10}$ v skupini na ritonavirju in zidovudinu ter $-0,42 \log_{10}$ v skupini na zidovudinu.

Nadaljevanje zdravljenja z ritonavirjem je treba ocenjevati z virusnim bremenom, ker obstaja možnost odpornosti, kot je opisano v poglavju 4.1 Terapevtske indikacije.

Pediatrična uporaba

V odprti študiji, dokončani leta 1998, s HIV okuženih, klinično stabilnih otrok, so po 48 tednih zdravljenja ugotovili pomembno razliko ($p = 0,03$) v zaznavni koncentraciji RNA v prid trojne sheme (ritonavir, zidovudin in lamivudin).

V študiji, dokončani leta 2003, je 50 otrok, starih od 4 tedne do 2 leti, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso dobivali zaviralcev proteaz in lamivudina, dobivalo ritonavir 350 ali 450 mg/m² na 12 ur sočasno z zidovudinom 160 mg/m² na 8 ur in lamivudinom 4 mg/kg na 12 ur. V analizah z namenom zdravljenja je po 16 tednih 72 % preiskovancev doseglo znižanje plazemskih RNA HIV-1 na ≤ 400 kopij/ml, po 104 tednih pa 36 % preiskovancev. Odziv je bil podoben pri obeh shemah odmerjanja in ne glede na starost bolnika.

V študiji, dokončani leta 2000, je 76 s HIV-1 okuženih otrok, starih od 6 mesecev do 12 let, ki pred tem še niso dobivali zaviralcev proteaz, lamivudina in/ali stavudina, dobivalo ritonavir od 350 do 450 mg/m² na 12 ur sočasno z lamivudinom in stavudinom. V analizi vključenih bolnikov je zmanjšanje HIV-1 RNA v plazmi na ≤ 400 izvodov/ml do 48. tedna doseglo 50 % bolnikov v skupini s 350 mg/m² in 57 % bolnikov v skupini s 450 mg/m².

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Parenteralnega pripravka ritonavirja ni, zato delež absorpcije in absolutna biološka uporabnost nista ugotovljeni. Farmakokinetiko ritonavirja so med uporabo shem z večkratnim odmerjanjem raziskovali pri netešjih odraslih prostovoljcih, okuženih s HIV. Po večkratnem odmerjanju je kopičenje ritonavirja rahlo večje, kot bi predvidevali na podlagi enkratnega odmerka, in sicer zaradi časa ter z odmerkom povezanega zvečanja navideznega očistka (Oč/F). Minimalne koncentracije ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja se sčasoma zmanjšajo, morda zaradi indukcije encimov, a se ob koncu 2. tedna stabilizirajo. Čas do maksimalne koncentracije (t_{max}) je z naraščajočimi odmerki ostal stalen, približno 4 ure. Ledvični očistek je bil v povprečju manj kot 0,1 l/uro in je bil v vsem odmernem območju razmeroma stalen.

Farmakokinetični parametri, zabeleženi z različnimi odmernimi shemami samega ritonavirja, so prikazani v spodnji tabeli. Koncentracija ritonavirja v plazmi je po uporabi 100 mg odmerka v tableti podobna kot po 100 mg odmerku v mehki želatinski kapsuli na poln želodec.

Tabela 7. Odmerna shema ritonavirja

	100 mg enkrat na dan	100 mg dvakrat na dan ¹	200 mg enkrat na dan	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} d.r. (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 ali 24} (µg•uro/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (ure)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Oč/F (l/uro)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vrednosti so izražene kot geometrične sredine. Opomba: ritonavir je bil v vseh navedenih shemah uporabljen po obroku.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

Hrana nekoliko zmanjša biološko uporabnost tablet ritonavirja. Uporaba enkratnega 100 mg odmerka ritonavirja z zmerno mastnim obrokom (857 kcal, 31 % kalorij iz maščob) ali zelo mastnim obrokom (907 kcal, 52 % kalorij iz maščob) je bila povezana s povprečnim zmanjšanjem AUC in C_{max} ritonavirja za 20-23 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (V_B/F) ritonavirja je po enem samem 600 mg odmerku približno 20-40 l. Vežava ritonavirja na beljakovine v človeški plazmi je približno 98-99 % in je v koncentracijskem območju od 1,0 do 100 µg/ml stalna. Ritonavir se veže na humani alfa-1-kisli glikoprotein (AAG) in na humani serumski albumin (HSA) s primerljivima afinitetama.

Raziskave porazdelitve v tkivih s ¹⁴C-označenim ritonavirjem pri podganah so pokazale najvišje koncentracije ritonavirja v jetrih, nadledvičnih žlezah, trebušni slinavki, ledvicah in ščitnici. V bezgavkah podgan je bilo izmerjeno razmerje med tkivom in plazmo približno 1, kar kaže, da se ritonavir porazdeljuje v limfno tkivo. Ritonavir minimalno prodira v možgane.

Biotransformacija

Ugotovljeno je, da se ritonavir izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, predvsem z družino izoencimov CYP3A in v manjši meri z izoobliko CYP2D6. Študije na živalih in poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova ritonavirja predvsem oksidacijska. Pri človeku so ugotovili štiri presnovke ritonavirja. Glavni presnovek je izopropiltiazolski oksidacijski presnovek (M-2); njegova protivirusna aktivnost je podobna protivirusni aktivnosti matične učinkovine. Vendar je AUC presnovka M-2 le približno 3 % AUC matične učinkovine.

Majhni odmerki ritonavirja so pokazali močne učinke na farmakokinetiko drugih zaviralcev proteaz (in drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4), drugi zaviralci proteaz pa lahko vplivajo na farmakokinetiko ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Raziskave z izotopsko označenim ritonavirjem pri ljudeh so pokazale, da se ritonavir v prvi vrsti izloča skozi hepatobiliarni sistem. Približno 86 % izotopa so našli v blatu, del tega gre verjetno na račun neabsorbiranega ritonavirja. V teh raziskavah niso ugotovili, da bi se ritonavir pomembno izločal skozi ledvice. To se sklada z opažanji študij na živalih.

Posebne populacije

Med ženskami in moškimi niso ugotovili klinično pomembnih razlik v AUC ali C_{max} . Farmakokinetični parametri ritonavirja niso bili statistično značilno povezani s telesno maso ali mršavo telesno maso. Če je ritonavir uporabljen v odmerku 100 mg v kombinaciji z lopinavirjem ali če je uporabljen v večjih odmerkih brez drugih zaviralcev proteaz, je izpostavljenost ritonavirju v plazmi pri bolnikih v starosti od 50 do 70 let podobna kot pri mlajših odraslih osebah.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Po večkratnem odmerjanju ritonavirja pri zdravih prostovoljcih (500 mg dvakrat na dan) in preiskovancih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pughu, 400 mg dvakrat na dan) se izpostavljenost ritonavirju po normalizaciji odmerka med skupinama ni pomembno razlikovala.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Farmakokinetični parametri ritonavirja niso raziskani pri bolnikih z okvaro ledvic. A ker je ledvični očistek ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati sprememb celotnega telesnega očistka.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetične parametre ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri otrocih, okuženih s HIV, starejših od 2 let, ki so dobivali odmerke od 250 mg/m² dvakrat na dan do 400 mg/m² dvakrat na dan. Koncentracije ritonavirja, dosežene po 350 do 400 mg/m² dvakrat na dan, so bile pri otrocih primerljive tistim pri odraslih po odmerku 600 mg (približno 330 mg/m²) dvakrat na dan. Pri vseh odmernih skupinah je bil peroralni očistek ritonavirja ($Oč/F/m^2$) približno 1,5- do 1,7-krat hitrejši pri pediatričnih bolnikih, starejših od 2 let, kot pri odraslih preiskovancih.

Farmakokinetični parametri ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bili ocenjeni pri otrocih, okuženih s HIV, mlajših od 2 let, ki so dobivali odmerke od 350 do 450 mg/m² dvakrat na dan. Koncentracije ritonavirja so bile v tej študiji zelo spremenljive in nekoliko nižje kot pri odraslih, ki so dobivali 600 mg (približno 330 mg/m²) dvakrat na dan. Pri vseh odmernih skupinah se je peroralni očistek ritonavirja ($Oč/F/m^2$) zmanjševal s starostjo. Mediana vrednost pri otrocih do 3 mesecev starosti je bila 9,0 l/uro/m², pri otrocih od 3 do 6 mesecev starosti 7,8 l/uro/m² in pri otrocih od 6 do 24 mesecev starosti 4,4 l/uro/m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na živalih so kot glavne ciljne organe ugotovili jetra, mrežnico, ščitnico in ledvice. Spremembe na jetrih so obsegale hepatocelularne, biliarne in fagocitne elemente in jih je spremljalo zvišanje jetrnih encimov. V vseh študijah ritonavirja pri glodalcih so ugotavljali hiperplazijo mrežničnega pigmentnega epitelijskega tkiva in mrežnično degeneracijo; pri psih teh sprememb niso ugotovili. Ultrastrukturni izsledki nakazujejo, da so lahko ugotovljene mrežnične spremembe drugotne, nastale zaradi fosfolipidoze. Klinične študije pri ljudeh niso odkrile z zdravilom izzvanih sprememb na očeh. Vse spremembe na ščitnici so bile po prekinitvi ritonavirja reverzibilne. Klinične raziskave pri ljudeh niso pokazale klinično pomembnih sprememb v preiskavah delovanja ščitnice. Pri podganah ugotovljene ledvične spremembe, vključno z degeneracijo tubulov,

kroničnim vnetjem in proteinurijo, veljajo za posledico spontane bolezni, specifične za to živalsko vrsto. Poleg tega v kliničnih študijah niso ugotovili nobenih klinično pomembnih ledvičnih nepravilnosti.

Toksični učinki na razvoj, ugotovljeni pri podganah (embrioletalnost, zmanjšana fetalna telesna masa, zapoznela osifikacija in visceralne spremembe, vključno z zapoznelo spustitvijo testisov), so se v glavnem pojavili pri odmerkih, toksičnih za samico-mater. Toksični učinki na razvoj pri kuncih (embrioletalnost, manjša velikost legla in zmanjšana fetalna masa) so se pojavili pri odmerkih, toksičnih za samico-mater.

Mutagenost ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije (z uporabo *S. typhimurium* in *E. coli*), mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih. Nobeden ni pokazal, da bi bil ritonavir mutagen ali klastogen.

Dolgotrajne raziskave kancerogenosti ritonavirja na miših in podganah so odkrile tumorogeni potencial, specifičen za ti živalski vrsti, ki pa velja za nepomembnega pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete:

kopovidon
sorbitan lavrat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev klorid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogoli
hidroksipropilceluloza
smukec
rumeni železov oksid (E172)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Za platenko iz HDPE: po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini, da zagotovite zaščito pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE s polipropilensko navojno zaporko, z zaščitno aluminijasto folijo s sušilnim sredstvom.

Velikosti pakiranja: 30 , 90, 100 in skupno pakiranje po 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet.

Pakiranje s pretisnimi omoti iz OPA/aluminija/PVC-aluminija s 30 in 90 tabletami.

Pakiranje s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki, iz OPA/aluminija/PVC-aluminija, s 30 × 1, 90 × 1 tableto

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. november 2017

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PLASTENKO IZ HDPE****1. IME ZDRAVILA**

Ritnovair Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija - pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Zaužije se s hrano.
Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni plastenki, da zagotovite zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ritonavir Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Ritnovair Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija - pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Zaužije se s hrano.
Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki, da zagotovite zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ritonavir Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA S PLASTENKO (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Ritnovair Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija - pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Zaužijte se s hrano.
Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki, da zagotovite zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1242/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ritonavir Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Ritnovair Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija - pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet. Sestavni deli skupnega pakiranja niso v prodaji ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Zaužijte se s hrano.

Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki, da zagotovite zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1242/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Ritonavir Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Velika vsebnost natrija - pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

30 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)

90 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Zaužije se s hrano.

Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni plastenki, da zagotovite zaščito pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1242/005 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1242/006 90 filmsko obloženih tablet
EU/1/17/1242/007 30 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 filmsko obložena tableta (posamezni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ritonavir Mylan

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ritonavir Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
ritonavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ritonavir Mylan 100 mg filmsko obložene tablete ritonavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Ritonavir Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Ritonavir Mylan
3. Kako jemati zdravilo Ritonavir Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ritonavir Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ritonavir Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ritonavir Mylan vsebuje zdravilno učinkovino ritonavir. Ritonavir je zaviralec proteaze, ki se uporablja za obvladovanje okužbe s HIV. Ritonavir uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV (protiretrovirusnimi zdravili) za obvladovanje okužbe s HIV. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera kombinacija zdravil je za vas najboljša.

Zdravilo Ritonavir Mylan se uporablja pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, ki so okuženi s HIV, virusom, ki povzroča AIDS.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Ritonavir Mylan

Ne jemljite zdravila Ritonavir Mylan

- če ste alergični na ritonavir ali katero koli sestavino tega zdravila (glejte poglavje 6).
- če imate hudo bolezen jeter.
- če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili utegneta biti na voljo brez recepta),
 - amiodaron, bepiridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (uprabljajo se za odpravljanje nerednega bitja srca),
 - dihidroergotamin, ergotamin (uprabljata se za zdravljenje migrenskega glavobola),
 - ergonovin, metilergonovin (uprabljata se za ustavljanje čezmerne krvavitve, ki se lahko pojavi po porodu ali splavu),
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ali peroralni (zaužiti) midazolam (uprabljajo se proti nespečnosti in/ali za odpravljanje tesnobe),
 - klozapin, pimozid (uprabljata se za zdravljenje nenormalnih misli in čustev),
 - kvetiapin (uprablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarnih motenj in velike depresivne motnje),
 - lurasidon (uprablja se za zdravljenje depresije),

- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]),- petidin, piroksikam, propoksifen (uporabljajo se za lajšanje bolečin),
 - cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem),
 - rifabutin (uporablja se za preprečevanje ali zdravljenje določenih okužb)*,
 - vorikonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb)*,
 - simvastatin, lovastatin (uporabljata se za zniževanje holesterola v krvi),
 - neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojk),
 - lomitapid (uporablja se za zniževanje holesterola v krvi),
 - alfuzosin (uporablja se za zdravljenje povečane žleze prostate),
 - fusidno kislino (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb),
 - sildenafil, če imate pljučno bolezen, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija, ki oteži dihanje. Bolniki brez te bolezni lahko sildenafil uporabljajo za impotenco (erektilno disfunkcijo) pod nadzorom zdravnika (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Ritonavir Mylan**),
 - avanafil ali vardenafil (uporabljata se za zdravljenje erektilne disfunkcije),
 - kolhicin (uporablja se za zdravljenje protina), če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Ritonavir Mylan**),
 - zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker ta lahko onemogoči pravilno delovanje ritonavirja. Šentjanževka je pogosto sestavina zdravil rastlinskega izvora, ki jih lahko kupite brez recepta.
- * Zdravnik bo morda presodil, da lahko rifabutin in/ali vorikonazol jemljete s spodbujevalnim (nižjim) odmerkom ritonavirja; ne smete pa skupaj s tega zdraviloma jemati polnega odmerka ritonavirja.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o zamenjavi s kakšnim drugačnim zdravilom, medtem ko uporabljate zdravilo Ritonavir Mylan.

Preberite tudi seznam zdravil pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Ritonavir Mylan" glede uporabe z nekaterimi drugimi zdravili, ki zahtevajo posebno pozornost.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ritonavir Mylan se posvetujte z zdravnikom.

Pomembne informacije

- Če jemljete zdravilo Ritonavir Mylan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, morate natančno prebrati tudi navodila, priložena tem drugim zdravilom. V teh navodilih so morda dodatne informacije o okoliščinah, v katerih ne smete jemati ritonavirja. Če imate dodatna vprašanja o zdravilu Ritonavir Mylan (ritonavirju) ali drugih predpisanih zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Ritonavir ne ozdravi okužbe s HIV ali AIDS-a.
- Osebe, ki jemljejo ritonavir, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z okužbo s HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem zdravila Ritonavir Mylan ostanete pod nadzorstvom zdravnika.

Povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli:

- **bolezen jeter.**
- **hepatitis B ali C** in dobivate kombinacijo protiretrovirusnih zdravil: zaradi vpliva na jetra vas namreč v takšnem primeru bolj ogroža huda in lahko smrtno nevarna reakcija. Morda bodo potrebne redne preiskave krvi za preverjanje, ali vam jetra delujejo normalno.
- **hemofilijo**, opisani so primeri večjih krvavitev pri bolnikih, ki so jemali to vrsto zdravil (zaviralce proteaz). Razlog za to ni znan. Morda boste za obvladanje krvavitev potrebovali dodatno zdravilo za strjevanje krvi (faktor VIII).
- **erektilno disfunkcijo**, saj zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje erektilne disfunkcije lahko povzročijo hipotenzijo in dolgotrajno erekcijo.

- **sladkorno bolezen**, kajti opisani so primeri poslabšanja ali pojava sladkorne bolezni (diabetesa mellitusa) pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce proteaz.
- **bolezen ledvic**, ker bo zdravnik morda moral preveriti odmerek vaših drugih zdravil (npr. zaviralcev proteaz).

Zdravniku morate povedati, če se vam pojavi/pojavijo:

- **driska ali bruhanje**, ki se ne popravi (traja), ker to lahko vpliva na delovanje zdravil, ki jih jemljete.
- **občutek siljenja na bruhanje** (navzea), **bruhanje** ali **bolečine v zgornjem delu trebuha**, kajti to so lahko znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa). Nekaterim bolnikom, ki jemljejo ritonavir, se lahko pojavijo resne težave s trebušno slinavko. Zdravniku čim prej povejte, če se vam to zgodi.
- **simptomi okužbe** – nemudoma obvestite zdravnika. Nekaterim bolnikom, ki imajo napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in začnejo jemati zdravila proti HIV, se lahko pojavijo simptomi okužb, ki so jih imeli kdaj v preteklosti, tudi če sploh ne vedo, da so jih imeli. Domnevno se to zgodi, ker si imunski sistem opomore in telesu pomaga premagovati te okužbe. Potem, ko boste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko poleg simptomov oportunističnih okužb pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakšne znake okužbe ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se premika proti trupu, močno bitje srca (palpitacije), tresavica (tremor) ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da vas bo ustrezno zdravil.
- **togost sklepov in bolečine** (zlasti v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju: povejte zdravniku, saj so to lahko znaki motnje, ki povzročata uničenje kosti (osteonekroza). Ta bolezen se lahko pojavi pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo številna protiretrovirusna zdravila.
- **bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic**, zlasti v kombinaciji z protiretrovirusnim zdravljenjem, vključno z zaviralci proteaz in nukleozidnimi analogi. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne (glejte poglavje 4 **Možni neželeni učinki**).
- **Omotica, omotičnost, napadi omedlevice ali nenormalno bitje srca**. Nekaterim bolnikom, ki jemljejo ritonavir, se lahko pojavijo spremembe na elektrokardiogramu (EKG). Zdravniku morate povedati, če imate kakšno srčno napako ali prevodno motnjo v srcu.
- če imate kakšne druge zdravstvene pomisleke, se o njih čimprej posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ritonavir Mylan ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Ritonavir Mylan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Med jemanjem ritonavirja sploh ne smete uporabljati nekaterih zdravil. Ta zdravila so naštet zgoraj, v poglavju 2 pod naslovom “Ne jemljite zdravila Ritonavir Mylan”. Nekatera druga zdravila pa smete uporabljati le v določenih okoliščinah, kot je opisano spodaj.

Naslednja opozorila veljajo, če jemljete zdravilo Ritonavir Mylan v polnem odmerku. Vendar pa lahko ta opozorila veljajo tudi med uporabo zdravila Ritonavir Mylan v manjših (spodbujevalnih) odmerkih skupaj z drugimi zdravili.

Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil, ker je v takšnem primeru potrebna posebna previdnost.

- **Sildenafil ali tadalafil** za impotenco (erektilno disfunkcijo). Odmerek in/ali pogostnost uporabe teh zdravil bo morda treba zmanjšati, da bi preprečili hipotenzijo in dolgotrajno erekcijo. Zdravila Ritonavir Mylan ne smete jemati s sildenafilom, če

- imate pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte tudi poglavje 2, **Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Ritonavir Mylan**). Povejte zdravniku, če jemljete tadalafil za pljučno arterijsko hipertenzijo.
- **Kolhicin** (za zdravljenje protina), ker ritonavir lahko poveča koncentracijo tega zdravila v krvi. Ritonavirja ne smete uporabljati hkrati s kolhicinom, če imate težave z ledvicami ali jetri (glejte tudi '**Ne jemljite zdravila Ritonavir Mylan**' zgoraj).
 - **Digoksin** (zdravilo za srce). Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek digoksina in vas med sočasno uporabo digoksina in zdravila Ritonavir Mylan spremljati, da ne bi prišlo do težav s srcem.
 - **Hormonske kontraceptive**, ki vsebujejo etinilestradiol, ker lahko ritonavir zmanjša učinkovitost teh zdravil. Priporočljivo je, da namesto tega uporabljate kondome ali druge nehormonske načine kontracepcije. Če sočasno z ritonavirjem jemljete takšne hormonske kontraceptive, boste morda opazili tudi neredne maternične krvavitve.
 - **Atorvastatin ali rosuvastatin** (zaradi zvišanega holesterola), kajti ritonavir lahko zviša koncentracijo teh zdravil v krvi. Preden sočasno z ritonavirjem vzamete katero koli zdravilo za zniževanje holesterola, se posvetujte z zdravnikom (glejte tudi **Ne jemljite zdravila Ritonavir Mylan**, zgoraj).
 - **Steroide** (npr. deksametazon, flutikazonpropionat, prednizolon, triamcinolon), kajti ritonavir lahko zviša koncentracijo teh zdravil v krvi, to pa lahko povzroči Cushingov sindrom (pojav okroglega obraza) in zmanjša nastajanje hormona kortizola. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek steroida ali pa bo natančneje spremljal vaše neželene učinke.
 - **Trazodon** (zdravilo proti depresiji), ker se lahko med sočasno uporabo z ritonavirjem pojavijo neželeni učinki, npr. občutek siljenja na bruhanje, omotica, nizek krvni tlak in omedlevica.
 - **Rifampicin in sakvinavir** (prvi je zdravilo proti tuberkulozi, drugi zdravilo proti HIV), ker lahko sočasna uporaba z ritonavirjem povzroči resno okvaro jeter
 - **Bosentan, riociguat** (za pljučno arterijsko hipertenzijo), ker lahko ritonavir poveča koncentracijo tega zdravila v krvi.

Nekaterih zdravil ne smete jemati obenem z ritonavirjem, ker se lahko njihovi učinki med sočasno uporabo z ritonavirjem povečajo ali zmanjšajo. V nekaterih primerih bo zdravnik morda moral narediti določene preiskave, spremeniti odmerek ali vas redno spremljati. Zato morate zdravniku povedati, če jemljete kakršna koli zdravila, vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta, in zdravili rastlinskega izvora. Še posebej pomembno pa je, da mu poveste za naslednje:

- amfetamin ali derivate amfetamina;
- antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin);
- zdravila proti raku (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklaks, vinkristin, vinblastin);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila krvnih ploščic (npr. fostamatinib);
- antikoagulantni (npr. rivaroksaban, vorapaksar, varfarin);
- antidepressive (npr. amitriptilin, dezipramin, fluoksetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon);
- antimikotike (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminike (npr. loratadin, feksofenadin);
- antiretrovirusna zdravila, vključno z zaviralci proteaz HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, tipranavir), zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) (delaviridin, efavirenz, nevirapin) in drugi (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- zdravilo za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin in delamanid);
- protivirusno zdravilo za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir in simeprevir);
- zdravila proti tesnobe, buspiron;
- zdravila proti astmi, teofilin, salmeterol;
- atovakon, zdravilo za zdravljenje določene vrste pljučnice in malarije;
- buprenorfin, zdravilo za zdravljenje kroničnih bolečin;
- bupropion, zdravilo, ki se uporablja kot pomoč pri opuščanju kajenja;

- zdravila proti epilepsiji (npr. karbamazepin, divalproeks, lamotrigin, fenitoin);
- zdravila za srce (npr. dizopiramid, meksiletin in antagonisti kalcijevih kanalčkov, npr. amlodipin, diltiazem in nifedipin);
- zdravila z delovanjem na imunski sistem (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- morfin in morfinu podobna zdravila za zdravljenje hudih bolečin (npr. metadon, fentanil);
- uspavala (npr. alprazolam, zolpidem) in tudi midazolam, ki se daje z injekcijo;
- pomirjevala (npr. haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolhicin, zdravilo za zdravljenje protina.

Nekaterih zdravil sploh ne smete jemati skupaj z ritonavirjem. Ta zdravila so naštetá zgoraj, v 2. poglavju z naslovom »Ne jemljite zdravila Ritonavir Mylan«.

Jemanje zdravila Ritonavir Mylan skupaj s hrano in pijačo

Filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan vzemite s hrano.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, je zelo pomembno, da se posvetujete z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

O uporabi ritonavirja (učinkovine v zdravilu Ritonavir Mylan) med nosečnostjo je veliko podatkov. Na splošno so nosečnice dobivale ritonavir po prvih treh mesecih nosečnosti v manjšem (spodbujevalnem) odmerku skupaj z drugimi zaviralci proteaz. Glede na izkušnje ritonavir ni povečal možnosti za pojav prirojenih hib v primerjavi s splošno populacijo.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene s HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ritonavir Mylan lahko povzroči omotico. Če se vam to zgodi, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Ritonavir Mylan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 87,75 mg natrija v vsaki tableti. To ustreza 4,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslega. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če potrebujete pet ali več tablet dnevno daljše časovno obdobje, še zlasti, če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

3. Kako jemati zdravilo Ritonavir Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Zdravilo vzemite enkrat ali dvakrat na dan s hrano.

Pomembno je, da filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan pogoltnete cele in jih ne žvečite, prelomite ali zdrobite.

Priporočeni odmerki zdravila Ritonavir Mylan so:

- če zdravilo Ritonavir Mylan uporabljate za stopnjevanje učinkov drugih zdravil proti HIV, je odmerek za odrasle praviloma 1 do 2 filmsko obloženi tableti enkrat ali dvakrat na dan. Za

podrobna navodila o odmerjanju (vključno z odmerjanjem za otroke) glejte navodila za uporabo drugih zdravil proti HIV, ki jih jemljete v kombinaciji z zdravilom Ritonavir Mylan.

- če zdravnik predpiše polni odmerek, lahko odrasli začnejo jemati 3 filmsko obložene tablete zjutraj in 3 filmsko obložene tablete 12 ur pozneje ter ga nato v obdobju do 14 dni postopoma povečujejo do polnega odmerka 6 filmsko obloženih tablet dvakrat na dan. Otroci (stari od 2 do 12 let) začnejo z manjšim odmerkom od navedenega in nadaljujejo do največjega dovoljenega odmerka za svojo velikost.

Zdravnik vam bo povedal, kolikšen je potreben odmerek.

Za otroke, ki imajo težavo s požiranjem tablet, so morda bolj primerne druge oblike tega zdravila.

Da bo okužba s HIV obvladana, morate zdravilo Ritonavir Mylan jemati vsak dan, ne glede na to, koliko bolje se počutite. Če vam neželena učinek prepreči jemanje zdravila Ritonavir Mylan, morate to takoj povedati zdravniku. Med obdobji driske bo zdravnik morda presodil, da potrebujete dodatno spremljanje.

Vedno imejte pri roki dovolj zdravila Ritonavir Mylan, da vam ga ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, morate imeti s seboj vedno toliko zdravila Ritonavir Mylan, da bo zaloga trajala, dokler ne dobite nove.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ritonavir Mylan, kot bi smeli

Če vzamete preveč ritonavirja, se vam lahko pojavi občutek omrtvelosti ali mravljinčenje. Če ugotovite, da ste vzeli več zdravila Ritonavir Mylan, kot bi smeli, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali na oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ritonavir Mylan

Če ste pozabili vzeti odmerek, izpuščeni odmerek vzemite čimprej. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, vzemite samo tega naslednjega. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ritonavir Mylan

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Ritonavir Mylan, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Jemanje zdravila Ritonavir Mylan v skladu s priporočili vam zagotavlja najboljšo možnost za odložitev odpornosti proti zdravilom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če ritonavir uporabljate skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so njegovi neželeni učinki odvisni tudi od teh drugih zdravil. Zato je pomembno, da natančno preberete poglavje o neželenih učinkih v navodilih, priloženih tem drugim zdravilom.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- bolečine v zgornjem ali spodnjem predelu želodca,
 - bruhanje,
 - driska (lahko tudi huda),
 - občutek siljenja na bruhanje (navzea),
 - rdečica, občutek vročine,
 - glavobol,
 - omotica,
 - bolečine v grlu,
 - kašelj,
 - razdražen želodec ali slaba prebava.
- mravljinčenje ali omrtvelost v rokah, stopalih ali okrog ustnic in ust,
 - občutek šibkosti/utrujenosti,
 - slab okus v ustih,
 - poškodba živcev, ki lahko povzroči šibkost in bolečine,
 - praskanje,
 - izpuščaji,
 - bolečine v sklepih in v hrbtu.

Pogosti: pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov

- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji na koži (lahko so rdeči, privzdignjeni, srbeči), hudo oteklostjo kože in drugih tkiv,
 - nespečnost (insomnia),
 - tesnoba,
 - zvišanje holesterola,
 - zvišanje trigliceridov,
 - putika,
 - krvavitev želodca,
 - vnetje jeter in porumenelost kože ali beločnic,
 - povečano uriniranje,
 - zmanjšano delovanje ledvic,
 - krči,
 - nizke vrednosti krvnih ploščic (trombocitov),
 - žeja (dehidracija),
 - nenormalno močne menstruacije.
- vetrovi (napenjanje),
 - izguba apetita,
 - razjede v ustih,
 - bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost,
 - zvišana telesna temperatura,
 - hujšanje,
 - rezultati laboratorijskih preiskav: spremenjeni izvidi preiskav krvi (npr. biokemični izvidi ali krvna slika),
 - zmedenost,
 - nezbranost,
 - omedlevica,
 - zamegljen vid,
 - otekanje rok in nog,
 - visok krvni tlak,
 - nizek krvni tlak in pojav omedlevice pri vstajanju,
 - hladne roke in noge,
 - akne.

Občasni: pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov

- sladkorna bolezen
- srčni napad,
- odpoved ledvic.

Redki: pojavijo se lahko pri 1 od 1000 bolnikov

- hude ali smrtno nevarne kožne reakcije, vključno z mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- resna alergijska reakcija (anafilaksija),
- visoka koncentracija sladkorja v krvi.

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni

Zdravniku morate povedati, če občutite siljenje na bruhanje, bruha ali imate bolečine v zgornjem delu trebuha, kajti to so lahko znaki vnetja trebušne slinavke. Prav tako morate zdravniku povedati, če se vam pojavijo togost sklepov, bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju: to so lahko znaki osteonekroze. Glejte tudi poglavje 2, **Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Ritonavir Mylan.**

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B so bili med jemanjem tega zdravila ali drugih zaviralcev proteaz opisani primeri povečanih krvavitev. Če se to zgodi vam, morate svojega zdravnika nemudoma vprašati za nasvet.

Pri bolnikih, ki so jemali ritonavir, so bili opisani nenormalni izvidi testov delovanja jeter, hepatitis (vnetje jeter) in, redko, zlatenica. Nekateri so imeli druge bolezni ali so jemali še druga zdravila. Bolnikom z boleznijo jeter ali hepatitisom se bolezen jeter lahko poslabša.

Opisane so bile bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic, zlasti med sočasnim jemanjem zdravil za znižanje holesterola in protiretrovirusnih zdravil, vključno z zaviralci proteaz in nukleozidnimi analogi. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne (rabdomioliza). V primeru nepojasnjenih ali stalnih bolečin v mišicah, občutljivosti ali šibkosti mišic ali krčev v mišicah neahajte jemati to zdravilo, se čim prej obrnite na svojega zdravnika, ali pojdite v ambulanto za nujno medicinsko pomoč najbližje bolnišnice.

Zdravnika morate čimprej obvestiti, če se vam po jemanju zdravila Ritonavir Mylan pojavijo simptomi, ki kažejo na alergijsko reakcijo, npr. izpuščaj, koprivnica ali težave z dihanjem.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika, farmacevta, ambulanto za nujno medicinsko pomoč ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če je situacija nujna.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ritonavir Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali steklenici poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za plastenko iz HDPE: po prvem odprtju porabite v roku 45 dni.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, da zagotovite zaščito pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ritonavir Mylan

- Učinkovina je ritonavir. Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.
- Pomožne snovi v tableti so: kopovidon, sorbitan lavrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev klorid, natrijev stearilfumarat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Ritonavir Mylan vsebuje natrij").
- Sestavine filmske obloge so: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogoli, hidroksipropilceluloza, smukec, rumeni železov oksid (E172), koloidni brezvodni silicijev dioksid, polisorbat 80.

Izgled zdravila Ritonavir Mylan in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan so rumene, izbočene tablete v obliki kapsule z zaobljenim robom in imajo na eni strani oznako »M163«, na drugi strani pa nimajo oznake.

Filmsko obložene tablete Ritonavir Mylan so na voljo v plastenkah z navojno zaporko in z zaščitno aluminijasto folijo, ki vsebujejo 30, 90 ali 100 tablet in v skupnem pakiranju po 90 tablet, ki je sestavljeno iz treh plastenk, od katerih vsaka vsebuje 30 tablet. Plastenke vsebujejo tudi sušilno sredstvo. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Na voljo tudi v pakiranjih s pretisnimi omoti s 30 in 90 tabletami ter s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki s 30 × 1 in 90 × 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Tηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Tηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatriis 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

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.