

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 87,75 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana muiden proteaasinestäjien kanssa, pitää tutustua kyseisen proteaasinestäjän valmisteyhteenvedon.

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

Aikuiset

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

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

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

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

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

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

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

Lapset ja nuoret

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Aikuiset

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

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

Pediatriset potilaat (2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Ritonaviirin suositusannos lapsille on 350 mg/m² suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Ritonaviirin aloitusannos on 250 mg/m², ja annosta suurennetaan 2–3 päivän välein 50 mg/m² kahdesti päivässä.

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla soveltuvampia käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Vanhemmille lapsille voi mahdollisesti vaihtaa ylläpitoannoksen tableteiksi muita lääke muotoja käytettäessä.

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

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

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

Erityisryhmät***Iäkkäät***

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

Taulukko 2. Ritonaviirin kanssa vasta-aiheet lääkeaineet

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkeaineet	Perustelu
Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus		
α_1 -adrenergisten reseptorien salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden suureneminen voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, propoksifeeni	Plasman norpetidiini- ja propoksifeenipitoisuuksien suureneminen lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näihin lääkeaineisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden suureneminen voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuuden nousu. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeäuhkaavia reaktioita, mukaan lukien maksatoksisuutta (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuuden suureneminen. Suurentunut tuumorilyysioireyhtymän riski hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien suureneminen lisää rytmihäiriöiden ja muiden näihin lääkeaineisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuksien suureneminen.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai enemmän) ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet pienenevät ja lääkkeen teho saattaa heiketä (ks. kohta 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien suureneminen lisää näihin lääkeaineisiin liittyvien vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Kihti-lääkkeet	Kolkisiini	Potentiaalinen vakava ja/tai henkeä uhkaava reaktio potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana

Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö

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

Hemofilia

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Haimatulehdus

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

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

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

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

Maksasairaus

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

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

Munuaissairaus

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

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

Osteonekroosi

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

PR-välin piteneminen

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Seuraavat varoitukset ja varotoimet on otettava huomioon, kun ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena. Seuraavat varoitukset ja varotoimet eivät välttämättä päde, jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana annostasolla 100 mg tai 200 mg. Jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, kaikki kyseistä proteaasimestäjästä koskevat varoitukset ja varotoimet on

otettava huomioon. Kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 tietojen perusteella on pääteltävä, pätevätkö seuraavassa annetut tiedot vai eivät.

PDE5:n estäjät

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

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

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

Kolkisiini

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

Digoksiini

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

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

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

Etinyyliestradioli

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

Glukokortikoidit

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

Tratsodoni

Määrättäessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoitoa, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Tratsodoni on CYP3A4:n substraatti, ja samanaikainen ritonaviirihoito oletettavasti suurentaa tratsodonipitoisuuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa käytettiin kerta-annoksia, on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja synkopee (ks. kohta 4.5).

Rivaroksabaani

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

Riosiguaatti

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

Vorapaksaari

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

Bedakiliini

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

Delamanidi

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

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

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

Sakinaviiri

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

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

Tipranaviiri

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

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

Fosamprenaviiri

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

Atatsanaviiri

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

Apuaineet

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena

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

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

Lääkkeet, jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin

Seerumin ritonaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä. Siksi mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, on mäkikuisman käyttö lopetettava ja mahdollisuuksien mukaan virusten määrä veressä tarkistettava. Ritonaviirin pitoisuus veressä voi suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Ritonaviiriannoksen

muuttaminen saattaa olla tarpeen. Induktiovaikutus saattaa kestää vähintään kaksi viikkoa mäkikuismen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

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

Lääkkeet, joihin ritonaviirin käyttö vaikuttaa

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

Taulukko 3. Yhteisvaikutukset – Ritonaviiri ja proteaasineestäjät

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

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Indinaviiri	800 / 12 h	100 / 12 h	Indinaviiri ³	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 / 12 h	400 / 12 h	Indinaviiri ³	↔	↑ 4-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
			Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Tälle lääkeyhdistelmälle ei ole vahvistettu tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia. Ritonaviiriannoksilla > 100 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista. Varovaisuutta on noudatettava, mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuaiskivien muodostumisen riski saattaa suurentua.		
Nelfinaviiri	1250 / 12 h	100 / 12 h	Nelfinaviiri	↑ 20–39 %	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
	750, kerta-annos	500 / 12 h	Nelfinaviiri	↑ 152 %	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Tälle lääkeyhdistelmälle ei ole vahvistettu tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia. Ritonaviiriannoksilla > 100 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista.					
Sakinaviiri	1000 / 12 h	100 / 12 h	Sakinaviiri ⁴	↑ 15-kertainen	↑ 5-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
	400 / 12 h	400 / 12 h	Sakinaviiri ⁴	↑ 17-kertainen	ND
			Ritonaviiri	↔	↔
			Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A4:n toimintaa. Sakinaviiria saa käyttää vain yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen altistus sakinaviirille on samaa luokkaa tai suurempi kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.		
Kliinisessä tutkimuksessa, jossa selvitettiin rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty samanaikaisesti 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoxisuusriskin vuoksi sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa.					
Lisätietoa, ks. sakinaviirin valmisteyhteenveto.					
Tipranaviiri	500 / 12 h	200 / 12 h	Tipranaviiri	↑ 11-kertainen	↑ 29-kertainen
			Ritonaviiri	↓ 40 %	ND

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri- annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
	Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuutta, koska se estää CYP3A:n toimintaa. Tipranaviiri tulee antaa yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, jotta varmistutaan tipranaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää alle 200 mg:n annoksina kahdesti vuorokaudessa, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. tipranaviirin valmisteyhteenvedo.				
	ND: Ei määritetty. ¹ Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa. ² Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. ³ Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa. ⁴ Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.				

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

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiriannos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Didanosiiini	200 / 12 h	600 / 12 h, 2 h myöhemmin	Didanosiiini	↓ 13 %	↔
	Ritonaviiri suositellaan otettaviksi aterian yhteydessä ja didanosiiini tyhjään mahaan, annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.				
Delavirdiini	400 / 8 h	600 / 12 h	Delavirdiini ¹ Ritonaviiri	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
	Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, voidaan harkita ritonaviiriannoksen pienentämistä.				
Efavirentsi	600 / 24 h	500 / 12 h	Efavirentsi Ritonaviiri	↑ 21 % ↑ 17 %	
	Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksaentsyymien nousua).				
Maraviroki	100 / 12 h	100 / 12 h	Maraviroki	↑ 161 %	↑ 28 %
	Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuutta, koska se estää CYP3A:n toimintaa. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan altistusta maravirokille. Lisätietoja, ks. maravirokin valmisteyhteenvedo.				
Nevirapiini	200 / 12 h	600 / 12 h	Nevirapiini Ritonaviiri	↔ ↔	↔ ↔
	Ritonaviirin ja nevirapiinin samanaikainen käyttö ei aiheuta kliinisesti oleellisia muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.				

Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 / 12 h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
	Ritonaviirin ja raltegraviirin samanaikainen käyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden pienenemiseen.				
Tsidosvudiini	200 / 8 h	300 / 6 h	Tsidosvudiini	↓ 25 %	ND
	Ritonaviiri saattaa indusoida tsidosvudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidosvudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.				
	ND: Ei määritetty				
	¹ Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.				

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

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
α₁-adrenergisten reseptorien salpaajat				
Alfutsosiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Amfetamiinijohdokset				
Amfetamiini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten oletettavasti amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
Kipulääkkeet				
Buprenorfiini	16 / 24 h	100 / 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfiini			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukuronidimetaboliitit			↔	↔
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksien suureneminen plasmassa ei johtanut kliinisesti merkityksellisiin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annosta ei tämän vuoksi tarvitse muuttaa annettaessa näitä kahta samanaikaisesti. Kun ritonaviiria käytetään samanaikaisesti toisen proteaasi-inhibiittorin ja buprenorfiinin kanssa, erityiset annostusohjeet on tarkistettava samanaikaisesti annetun proteaasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.			
Petidiini, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin anto todennäköisesti suurentaa plasman norpetidiini- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Fentanyyli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten (mukaan lukien hengityslama) huolellista seurantaa suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Metadoni ¹	5, kerta-annos	500 / 12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamista on harkittava ottaen huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.			
Morfiini	Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia, koska se indusoi glukuronidaatiota.			
Angina pectoris -lääkkeet				
Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuus oletettavasti suurenee. Samanaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Rytmihäiriölääkkeet				
Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi- propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Digoksiini	0,5, kerta-annos laskimoon	300 / 12 h, 3 vrk	↑ 86 %	ND
	0,4, kerta-annos suun kautta	200 / 12 h, 13 vrk	↑ 22 %	↔
	Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien suureneminen saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Astmalääkkeet				
Teofylliini ¹	3 mg/kg / 8 h	500 / 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
Samanaikainen ritonaviirihoito voi edellyttää teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n induktion takia.				
Syöpälääkkeet ja kinaasien estäjät				
Afatinibi	20 mg kerta-annos	200 / 12 h, 1 h ennen	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg kerta-annos	200 / 12 h, samanaikaisesti	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg kerta-annos	i 200 / 12 h, 6 h myöhemmin	↑ 11 %	↑ 5 %
Seerumin afatinibipitoisuus saattaa suurentua ritonaviirin aiheuttaman rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) eston ja akuutin P-gp:n eston seurauksena. AUC- ja C _{max} -arvojen suureneminen riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenveto). Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.				
Abemasiklibi	Seerumipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena.			
	Abemasiklibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
Apalutamidi	Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviirialtistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.			
	Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.			
Seritinibi	Seerumin seritinibipitoisuus voi suurentua ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos seritinibia annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Katso annoksen sovittamista koskevat suositukset seritinibin valmisteyhteenvedosta. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			

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

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Antikoagulantit				
Dabigatraanieteksilaatti Edoksabaani	Seerumipitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman P-glykoproteiinin toiminnan eston seurauksena. Kliinistä seurantaa ja/tai suun kautta otettavan suoravaikutteisen antikoagulantin annoksen pienentämistä pitää harkita, kun ritonaviiriin kanssa samanaikaisesti käytetään P-gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suun kautta otettavaa suoravaikutteista antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanieteksilaattia ja edoksabaania.			
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 / 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	CYP3A-entsyymin ja P-gp:n estyminen suurentaa rivaroksabaanin pitoisuutta plasmassa ja aiheuttaa farmakodynaamisia vaikutuksia, jotka voivat lisätä verenvuodon riskiä. Tämän vuoksi ritonaviiriin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat rivaroksabaania.			
Vorapaksaari	Seerumin vorapaksaaripitoisuus voi suurentua ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Vorapaksaarin ja ritonaviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenveto).			
Varfariini S-varfariini R-varfariini	5, kerta-annos	400 / 12 h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
	CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviirihoidon aikana. R-varfariinipitoisuuksien pieneneminen voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametrien seurantaa suositellaan, jos varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviiriin kanssa.			
Antikonvulsantit				
Karbamatsepiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan annettaessa karbamatsepiinia samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa.			
Natriumvalproaatti, lamotrigiini, fenytoiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri indusoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja terapeuttisen vaikutuksen huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa. Fenytoiini voi pienentää ritonaviiriin pitoisuutta seerumissa.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Masennuslääkkeet				
Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
Desipramiini	100, kerta-annos suun kautta	500 / 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C _{max} -arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin kanssa.			
Tratsodoni	50, kerta-annos	200 / 12 h	↑ 2,4-kertainen	↑ 34 %
	Tratsodonihoitoon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.			
Kihti-lääkkeet				
Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuus oletettavasti suurenee, kun kolkisiina käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviirilla (CYP3A4 ja P-gp:n estäjä), on raportoitu henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ks. kolkisiinin valmisteyhteenveto.			
Antihistamiinit				
Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetty ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien suureneminen saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se oletettavasti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Infektiolääkkeet				
Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden suureneminen, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini ¹	150 /vrk	500 / 12 h	↑ 4-kertainen	↑ 2,5-kertainen
25-O-desasetyylirifabutiini-metaboliitti			↑ 38-kertainen	↑ 16-kertainen
	Rifabutiinin AUC-arvo suurenee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasinestäjien kohdalla, jos proteaasinestäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Katso tarkemmat suositukset kyseisen proteaasinestäjän valmisteyhteenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.			
Rifampisiini	Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa, vähäiset tiedot viittaavat siihen, että annettaessa suuria ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) samanaikaisesti rifampisiinin kanssa ritonaviirin lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäinen (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Suuriannoksisessa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 / 12 h 200 / 12 h	400 / 12 h 100 / 12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista vorikonatsolipitoisuuksien pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C_{max}-arvoon
Atovakoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai terapeuttisen vaikutuksen huolellista seuranta suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Bedakiliini	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittaville annettiin kerta-annos bedakiliinia ja toistuvia annoksia lopinaviiria/ritonaviiria, bedakiliinin AUC-arvo suureni 22 %. Arvon suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista, ja vaikutus saattaa korostua, jos valmisteiden samanaikainen käyttö on pitkäaikaista. Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).			
Klaritromysiini	500 / 12 h	200 8h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓ 100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeuttinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			
Delamanidi	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat 100 mg delamanidia kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, altistus delamanidin DM-6705-metaboliitille suureni 30 %. Jos delamanidin samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa pidetään tarpeellisenä, DM-6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seuranta koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).			

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Erytromysiini, itrakonatsoli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja siten todennäköisesti suurentaa plasman erytromysiini- ja itrakonatsolipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Ketokonatsoli	200 päivässä	500 / 12 h	↑ 3,4-kertainen	↑ 55 %
	Ritonaviiri estää ketokonatsolin CYP3A-välitteistä metaboliaa. Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät, joten ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti annetaan antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria.			
Sulfametoksatsoli/Trimetopriimi ²	800/160, kerta-annos	500 / 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoiton yhteydessä.			
Psykoosilääkkeet/neuroleptit				
Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena käytetty ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja siten oletettavasti suurentaa haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Terapeuttisen vaikutuksen ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.			
Lurasidoni	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuudet oletettavasti suurenevat. Samanaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Ketiapiini	Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, minkä seurauksena ketiapiinin pitoisuudet oletettavasti suurenevat. Ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta (ks. kohta 4.3).			
β2-salpaajat (pitkävaikutteiset)				
Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, minkä seurauksena salmeterolin pitoisuudet plasmassa oletettavasti suurenevat voimakkaasti. Tämän vuoksi samanaikaista käyttöä ei suositella.			

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

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

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Lipidejä muuntavat lääkeaineet				
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Ritonaviirin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät				
Avanafiili	50, kerta-annos	600 / 12 h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
Avanafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).				
Sildenafilfiili	100, kerta-annos	500 / 12 h	↑ 11-kertainen	↑ 4-kertainen
Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafilfiilin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin aikana otettava sildenafilfiiliannos saa missään tilanteessa olla suurempi kuin 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafilfiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).				
Tadalafiili	20, kerta-annos	200 / 12 h	↑ 124 %	↔
Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytetyn ritonaviirin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää enintään 10 mg:aan tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).				
Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhteenvetoon tutustua.				
Vardenafiili	5, kerta-annos	600 / 12 h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).				

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annetun lääkeaineen C _{max} -arvoon
Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet				
Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami ja fluratsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suurelta osin CYP3A4:n kautta. Midatsolaamin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Ritonaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevät merkittävästi. Tästä syystä ritonaviiria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annetun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3), ja ritonaviirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasineistäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Ritonaviiria saa antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.			
Triatsolaami	0,125 kerta-annos	200, 4 annosta	↑ > 20-kertainen	↑ 87 %
	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Petidiini	50 kerta-annos suun kautta	500 / 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidiinimetaboliitti			↑ 47 %	↑ 87 %
	Petidiinin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet suurenevät. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien suureneminen saattaa lisätä keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.			

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

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

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

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

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkempia tietoja haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista on samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedossa. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri,

atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkitsevästi ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18 %).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen mukaan ritonaviiri erittyy ihmisen rintamaitoon.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset aikuispotilailla

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia keskivaikeita tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviiriin, on ilmoitettu. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Metaboliset parametrit

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

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

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

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

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

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

Resistenssi

Ritonaviiriresistenttejä HIV-1-kantoja on muodostunut *in vitro*, ja niitä on eristetty terapeuttisia ritonaviiriannoksia saaneilta potilailta.

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

Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

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

Käyttö aikuisille

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

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

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

Käyttö lapsille

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

Vuonna 2003 päättyneessä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä tai lamivudiinia, sai ritonaviiria 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia 160 mg/m² aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaikeen mukaisissa analyyseissä (ITT) 72 %:lla potilaista plasman HIV-1 RNA-arvo oli pienentynyt ≤ 400 kopiota/ml viikolla 16 ja 36 %:lla potilaista viikolla 104. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 päättyneessä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä eivätkä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, sai ritonaviiria 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaikeen mukaisissa analyyseissä (ITT) plasman HIV-1 RNA-arvo pieneni viikkoon 48 mennessä tasolle ≤ 400 kopiota/ml 50 %:lla ritonaviiria annoksena 350 mg/m² saaneista ja 57 %:lla ritonaviiria annoksena 450 mg/m² saaneista potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Taulukko 7. Ritonaviiriannostus

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

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

Ruoan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteeseen imeytymiseen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä ritonaviiria, osoittivat ritonaviirin eliminoituvan pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86 % radioaktiivisuudesta mitattiin

ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatioreitti. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeiden tulosten kanssa.

Erityisryhmät

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla yli 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 250–400 mg/m² kahdesti päivässä. Lapsipotilailla, jotka saivat ritonaviiria 350–400 mg/m² kahdesti päivässä, ritonaviiripitoisuudet olivat vastaavia kuin aikuisilla, jotka saivat ritonaviiria 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) oli yli 2-vuotiailla lapsipotilailla 1,5–1,7 kertaa nopeampi kuin aikuisilla.

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin alle 2-vuotiailla HIV-tartunnan saaneilla lapsilla, joiden annostus oli 350–450 mg/m² kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa ritonaviiripitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja olivat hieman pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat ritonaviiria 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) pieneni iän myötä siten, että mediaaniarvot olivat alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla 9,0 l/h/m², 3–6 kuukauden ikäisillä lapsilla 7,8 l/h/m² ja 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla 4,4 l/h/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla kehitystoksisuutta (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella

annoksella. Kaneilla kehitystoksisuus (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmeni emolle toksisella annoksella.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti

Kopovidoni
Sorbitaanilauraatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Natriumkloridi
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

HDPE-purkki: Avaamisen jälkeen käytettävä 45 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10 marraskuu 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-PURKIN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

Avauspäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Ritonavir Viartis

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

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

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Ritonavir Viatri

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN PURKIN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

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

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1242/004

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Ritonavir Viartis

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN PURKIN ETIKETTI (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 45 päivän sisällä.

Avauspäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä kosteudelle.

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/17/1242/004

13. ERÄNUMERO

Lot

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Korkea natriumpitoisuus – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Otetaan ruoan kanssa.

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1242/005 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/17/1242/006 90 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/17/1242/007 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

EU/1/17/1242/008 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Ritonavir Viatri

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
ritonaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ritonavir Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ritonaviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Ritonavir Viatris on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

Älä käytä Ritonavir Viatris -valmistetta

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

- ranolatsiinia (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);
- petidiiniä, propoksifeeniä (kivun hoitoon);
- sisapridia (tiettyjen vatsavaivojen hoitoon);
- rifabutiinia (tulehdusten ehkäisyyn/hoitoon)*;
- vorikonatsolia (sienitulehdusten hoitoon)*;
- simvastatiinia, lovastatiinia (veren kolesterolin alentamiseen);
- neratinibia (käytetään rintasyövän hoitoon)
- lomitapidia (käytetään veren kolesterolin alentamiseen)
- alfutsosiinia (eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon);
- fusidiinihappoa (bakteeri-infektioiden hoitoon);
- sildenafilia, jos sinulla on hengitystä vaikeuttava keuhkoverenpainetauti. Potilaat, joilla tätä tautia ei ole, voivat käyttää sildenafilia impotenssin (erektiohäiriön) hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Viatris**);
- avanafiilia tai vardenafiilia (erektiohäiriön hoitoon);
- kolkisiinia (kihtilääke), jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Viatris**);
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä valmisteita, sillä ne saattavat estää ritonaviiria vaikuttamasta toivotulla tavalla. Monet ilman lääkemääräystä saatavat rohdosvalmisteet sisältävät mäkikuismaa.

* Lääkäri saattaa päättää, että voit ottaa rifabutiinin ja/tai vorikonatsolin kanssa pienen tehosteannoksen ritonaviiria. Näiden kahden lääkkeen kanssa ei kuitenkaan saa ottaa täyttä ritonaviiriannosta.

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Ritonavir Viatris -valmistetta.

Tärkeää tietoa

- Jos käytät Ritonavir Viatris -valmistetta yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, on tärkeää, että tutustut huolellisesti myös näiden lääkkeiden pakkausselosteisiin. Niissä voi olla lisätietoja muista tilanteista, joissa ritonaviiria ei pidä käyttää. Jos sinulla on kysymyksiä Ritonavir Viatris -valmisteen (ritonaviirin) tai muiden sinulle määrättyjen lääkkeiden käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkik henkilökunnan puoleen.
- Ritonaviiri ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Ritonaviiria käyttäville potilaille voi edelleen kehittyä HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä infektoita ja muita sairauksia. Siksi on tärkeää, että lääkäri seuraa vointiasi Ritonavir Viatris -hoidon aikana.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut:

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

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

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy:

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

Lapset ja nuoret

Ritonavir Viatris -valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Ritonavir Viatris

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

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

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

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

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

- amfetamiini tai amfetamiinijohdokset;
- antibiootit (esim. erytromysiini, klaritromysiini);
- syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, dasatinibi, ibrutinibi, nilotinibi, venetoklaksi, vinkristiini, vinblastiini);
- lääkkeitä, joita käytetään alhaisen verihuutalemäärän hoitoon (esim. fostamatinibi)
- verenohennuslääkkeet (esim. dabigatraanieteksilaatti, edoksabaani, rivaroksabaani, vorapaksaari, varfariini);
- masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini, desipramiini, fluoksetiini, imipramiini, nefatsodoni, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini, tratsodoni);
- sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- antihistamiinit (esim. loratadiini, feksofenadiini);
- muut antiretroviraaliset lääkkeet, mm. muut HIV-proteaasineestäjät (amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI) (delavirdiini, efavirentsi, nevirapiini) ja muut (didanosini, maraviroki, raltegraviri, tsidovudiini);
- tuberkuloosilääkkeet (bedakiliini ja delamanidi);

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

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

Ritonavir Viatris ruoan ja juoman kanssa

Ritonavir Viatris -tabletit pitää ottaa ruoan kanssa.

Raskaus ja imetys

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

Ritonaviirin (Ritonavir Viatris -valmisteen vaikuttavan aineen) käytöstä raskauden aikana on paljon tietoa. Odottavat äidit saivat ritonaviiria yleensä ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen pienempinä annoksina (tehosteannoksina) muiden proteaasinäistäjien kanssa. Ritonaviiri ei ilmeisesti suurentanut synnynnäisten epämuodostumien riskiä normaaliväestöön verrattuna.

Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Ritonavir Viatris sisältää natriumia

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

3. Miten Ritonavir Viatris -valmistetta käytetään

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

On tärkeää, että Ritonavir Viatris -tabletit niellään kokonaisena ja ettei niitä pureskella, murreta tai murskata.

Ritonavir Viatris -valmisteen suositellut annokset ovat:

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

Lääkärisi kertoo sinulle, miten paljon lääkettä sinun tulee ottaa.

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

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

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

Jos otat enemmän Ritonavir Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Ritonavir Viatris -valmistetta

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

Jos lopetat Ritonavir Viatris -valmisteen oton

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

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

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

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

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- sydänkohtaus
- diabetes
- munuaisten vajaatoiminta

Harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

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

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet

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

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

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

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

Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy allergiseen reaktioon viittaavia oireita Ritonavir Viatris -valmisteen ottamisen jälkeen (esim. ihottumaa, nokkosihottumaa tai hengitysvaikeuksia).

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Ritonavir Viatris -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

HDPE-purkki: Avaamisen jälkeen käytettävä 45 päivän kuluessa.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ritonavir Viatris sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
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
Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatriis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

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

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

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

Latvija
Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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