

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatrix 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg ritonavirt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

87,75 mg nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Sárga színű, kapszula alakú, domború felületű, metszett élű, körülbelül 19,1 × 10,2 mm méretű filmtabletta, amelynek egyik oldalán „M163” mélynyomás látható, a másik oldala sima felületű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ritonavir más antiretrovirális szerekkel kombinálva HIV-1 vírussal fertőzött betegek kezelésére javallt (felnőttek és 2 éves, illetve ennél idősebb gyermekek).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ritonavirt Viatrix csak a HIV-fertőzés kezelésében jártas kezelőorvosok alkalmazhatják.

Adagolás

A ritonavir adása farmakokinetikai hatásnövelő szerként

Ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásnövelő szerként egy másik proteázinhibitorral alkalmazzák, akkor az adott proteázinhibitor Alkalmazási előírását is el kell olvasni!

Az alábbi HIV-1 proteázinhibitorokat engedélyezték a ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásnövelő szerrel való együttes alkalmazásra, a megadott dózisokban:

Felnőttek

Amprenavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Atazanavir (napi egyszer 300 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg)

Fozamprenavir (napi kétszer 700 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Lopinavirt és ritonavirt tartalmazó összetett készítmény (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg vagy 800 mg/200 mg

Szakvinavir (napi kétszer 1000 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél. Bevezető kezelés a korábban antiretrovirális kezelést nem kapott betegeknél az első 7 napban napi kétszer 500 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel, majd napi kétszer 1000 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel.

Tipranavir (napi kétszer 500 mg) ritonavirrel (napi kétszer 200 mg) (tipranavirt ritonavirrel nem szabad alkalmazni korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél).

Darunavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) antiretrovirális kezelést már kapott betegeknek. A darunavir (naponta egyszer 800 mg) ritonavirrel (naponta egyszer 100 mg) adható bizonyos, korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknek. További információ található a darunavir alkalmazási előírásában a napi egyszeri adagolásról korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknek.

Darunavir (napi egyszer 800 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg) az antiretrovirális kezelést még nem kapott betegeknek.

Gyermekek és serdülők

A ritonavir adása két éves korú és idősebb gyermekeknek ajánlott. További dózisajánlások tekintetében olvassa el a ritonavirrel történő együttes alkalmazásra engedélyezett egyéb proteázgátlók alkalmazási előírásait. A ritonavir nem javasolt 2 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Különleges betegcsoportok

Károsodott vesefunkció

Mivel a ritonavir elsősorban a májban metabolizálódik, a ritonavir, mint farmakokinetikai hatásművelő csak körültekintéssel alkalmazható veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, az együtt adott konkrét proteázinhibitorral függően. Ennek ellenére, mivel a ritonavir vese-clearance-e elhanyagolható, vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem várható a teljes test clearance csökkenése. A vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozó specifikus adagolási utasítások tekintetében olvassa el az együtt adott proteázinhibitor (PI) alkalmazási előírását.

Májkárosodás

A ritonavir nem adható farmakokinetikai hatásművelőként dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont). Nem dekompenzált, stabil, súlyos májkárosodásban (Child Pugh szerinti C stádium) szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok hiányában óvatosság szükséges, ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásművelő szerként használjuk, minthogy az együtt adott PI szintjének növekedése következhet be. A ritonavir farmakokinetikai hatásművelő szerként májelégtelenségben szenvedő betegeken való alkalmazására vonatkozó speciális ajánlások függenek az egyidejűleg alkalmazott proteázinhibitorral. Ezen betegpopuláció kezelésére vonatkozó speciális adagolási utasítást az együtt adott PI alkalmazási előírásában át kell tekinteni.

A ritonavir adagolása antiretrovirális szerként

Felnőttek

A ritonavir ajánlott napi adagja naponta kétszer 600 mg (6 tabletta) (összesen naponta 1200 mg) szájon át.

A kezelés kezdetén a dózis fokozatos növelésével elősegíthető a beteg készítmény iránti toleranciájának javítása.

A kezelést 3 napig adagolt napi 2-szer 300 mg-mal (3 tabletta) kell kezdeni és napi 2-szer 100 mg (1 tabletta) dózissal 14 napon belül napi 2-szer 600 mg-ra kell növelni. A betegek a dózisemelés során napi 2-szer 300 mg dózisú kezelésen 3 napnál hosszabb időn át nem maradhatnak.

Gyermekek és serdülők (2 éves és idősebb életkorban)

A ritonavir ajánlott dózisa gyermekek esetében naponta kétszer 350 mg/m² szájon át, és a napi dózis a kétszer 600 mg-ot nem haladhatja meg.

Kezdő adagként a ritonavirt 250 mg/m² dózisban kell alkalmazni, majd 2-3 naponként 2-szer 50 mg/m²-t kell emelni.

Más gyógyszerformák vagy gyógyszererősségek alkalmazása megfelelőbb lehet ebben a populációban.

Idősebb gyermekek esetében lehetséges a tabletták helyettesítése más gyógyszerformák fenntartható dózisának alkalmazásával.

1. táblázat: Gyermeknekél a dózis átváltása por belsőleges szuszpenzióról tablettára történő váltás esetén

Por belsőleges szuszpenzióhoz dózisa	Tabletta dózisa
175 mg (2,2 ml) naponta kétszer	200 mg reggel és 200 mg este
350 mg (4,4 ml) naponta kétszer	400 mg reggel és 300 mg este
437,5 mg (5,5 ml) naponta kétszer	500 mg reggel és 400 mg este
525 mg (6,6 ml) naponta kétszer	500 mg reggel és 500 mg este

A ritonavir nem javasolt 2 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Farmakokinetikai adatok alapján idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Jelenleg nem állnak rendelkezésre ezen betegpopulációra jellemző adatok és ezért nincs lehetőség speciális dózis ajánlására. Mivel a ritonavir vese clearance elhanyagolható, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem várható a teljes test clearance csökkenése. Mivel a ritonavir erősen kötődik proteinekhez, dialízis (hemodialízis vagy peritoneális dialízis) valószínűleg hatástalan.

Májelégtelenség

A ritonavir elsősorban a májban metabolizálódik és azon keresztül eliminálódik. Farmakokinetikai adatok alapján enyhe és közepes fokú májelégtelenség esetén az adagolás megváltoztatása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Ritonavir súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem adható (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A ritonavir biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Ritonavir Viatrix filmtablettát szájon át, étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A Ritonavir Viatrix filmtablettát egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Amennyiben a ritonavirt más PI szerek farmakokinetikai hatásnövelőjeként alkalmazzák, az együtt adott proteázinhibitor alkalmazási előírásának ellenjavallatokra vonatkozó részét el kell olvasni.

A ritonavir farmakokinetikai hatásnövelőként vagy antiretrovirális szerként nem adható dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél.

In vitro és *in vivo* tanulmányok kimutatták, hogy a ritonavir erős inhibitora a CYP3A és CYP2D6 által közvetített biotranszformációknak. Az alábbi gyógyszerek ritonavirral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, és hacsak nincs egyéb magyarázat, a kontraindikáció alapja, hogy a ritonavir az

egyidejűleg adott gyógyszer metabolizmusát gátolhatja, ami az együtt adott gyógyszer fokozott expozícióját és a klinikailag jelentős nemkívánatos események kockázatát eredményezi.

A ritonavir enzimmoduláló hatása függhet a dózistól. Bizonyos gyógyszereknél az ellenjavallatoknak sokkal nagyobb jelentősége van, amikor a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák, mint amikor a ritonavirt farmakokinetikai hatásnövelő szerként használják (pl. rifabutin és vorikonazol):

2. táblázat: Gyógyszerek, melyek ritonavirrel való együttes alkalmazása ellenjavallt

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szintje emelkedett vagy csökkent		
α_1 -adrenoceptor antagonisták	Alfuzozin	Megnő az alfuzozin plazmakoncentrációja, mely súlyos hipotóniához vezethet (lásd 4.5 pont).
Analgetikumok	Petidin, propoxifen	Megnő a norpetidin, propoxifen plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen gyógyszerek okozta súlyos légzésdepresszió vagy hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antianginás gyógyszerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes gyógyszerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib-plazmakoncentráció növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. a májtoxicitás kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózistitralás fázisában (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmias gyógyszerek	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Megnő az amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen gyógyszerek okozta arrhythmia vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antibiotikumok	Fuzidinsav	Megnő a fuzidinsav és a ritonavir plazmakoncentrációja.
Gombaellenes gyógyszer	Vorikonazol	A ritonavir (naponta kétszer vagy többször 400 mg) és vorikonazol együtt adása ellenjavallt a vorikonazol plazmakoncentrációjának csökkenése és az esetleges hatásvesztés miatt (lásd 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Megnő az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja. Ezért fokozódik az ezen gyógyszerek okozta súlyos arrhythmia kockázata.
Köszvényellenes gyógyszerek	Kolchicin	Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Antimycobacterialis gyógyszerek	Rifabutin	Ritonavir antiretrovirális szerként való (napi kétszer 500 mg) egyidejű alkalmazása rifabutinnal, a rifabutin megnövekedett szérumkoncentrációja miatt és a mellékhatások kockázata miatt, beleértve az uveitist (lásd 4.4 pont). A ritonavir, mint farmakokinetikai hatásmövelő rifabutinnal való együttadására vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.5 pontban.
Antipszichotikumok/ Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Klozapin, pimozid	Klozapin és pimozid megnövekedett plazmakoncentrációja. Ezáltal megnő az ezen gyógyszerek okozta súlyos hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami comához vezethet. Az egyidejű alkalmazás kvetiapinnal ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergotszármazékok	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Az ergotszármazékok megnövekedett plazmakoncentrációja akut ergot-toxicitáshoz vezet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát.
Gastrointestinalis motilitásra ható gyógyszerek	Cizaprid	Megnő a cizaprid plazmakoncentrációja. Ily módon ettől a szertől megnő a súlyos arrhythmia kockázata.
Lipidszint-módosító gyógyszerek		
HMG Co-A redukáz inhibitorok	Lovasztatin, szimvasztatin	Megnő a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont). Megnő a myopathia kockázata, beleértve a rhabdomyolysist (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP) inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
PDE5 inhibitor	Avanafil	Megnövekedett avanafil-plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafil	Ellenjavallt, ha kizárólag a pulmonális artériás hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák. Megnö a sildenafil plazmakoncentrációja. Ezért nő a sildenafillel összefüggő nemkívánatos események lehetősége (közéjük tartozik a hypotensio és az ájulás). Az erectilis dysfunctió betegeknel a sildenafillel történő együttes alkalmazást lásd 4.4 és 4.5 pont.
	Vardenafil	Megnövekedett vardenafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Szedatívumok/hipnotikumok	Klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám	Megemelkedett klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám plazmakoncentráció. Ezért ezektől a gyógyszerektől az extrém szedáció és a légzésdepresszió kockázata megnő. (A parenterális midazolámra vonatkozó figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban)
A ritonavir gyógyszer szintje csökkent		
Gyógynövény-készítmények	Lyukaslevelű orbáncfű	Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmú gyógynövény-készítmények, a ritonavir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának veszélye miatt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ritonavir nem gyógyítja meg a HIV-1 fertőzést és az AIDS-et. Ritonavirral kezelt, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában részesített betegeken továbbra is kialakulhatnak opportunist fertőzések, illetve a HIV-1 fertőzés egyéb szövődményei.

Ha más proteázgátlókkal (PI) együtt, azok farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából adják a ritonavirt, akkor a választott PI alkalmazására vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket is teljes körűen mérlegelni kell, és ezért tanulmányozni kell a választott PI alkalmazási előírását.

Antiretrovirális szerként, illetve. más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Idült hasmenésben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegek

Hasmenés jelentkezésekor fokozott ellenőrzés javasolt. A kezelés ideje alatt viszonylag sűrűn előforduló hasmenés csökkentheti a ritonavir és más, egyidejűleg adagolt gyógyszerek felszívódását és a kezelés hatásosságát (a betegek csökkent együttműködése miatt). A ritonavir kezelés során fellépő súlyos, ismétlődő hányás és/vagy hasmenés a veseműködés hanyatlásához vezethet. Ezért ajánlatos monitorozni a károsodott veseműködésű betegek vesefunkcióját.

Haemophilia

Proteázinhibitorokkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről, beleértve a spontán bőr alatti haematomát és haemarthrosist. Egyes betegek esetében az addig adottnál nagyobb mennyiségű VIII-as faktort is kellett alkalmazni. A leírt esetek több, mint felében a proteázinhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után

újrakezdtek. Az ok/okozati összefüggés lehetősége felmerült, bár a hatásmechanizmus nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzékenység lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Pancreatitis

Pancreatitis gyanúját veti fel, ha kórjelző klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) és laboratóriumi rendellenességek (a szérumlipáz vagy -amiláz aktivitásának fokozódása) jelentkeznek. Az említett panszok és tünetek észlelésekor meg kell vizsgálni a beteget és pancreatitis kórismézése esetén abba kell hagyni a ritonavir kezelést (lásd 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mikobaktérium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúciós szindróma keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitisz) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Májbetegség

A ritonavir használata ellenjavallt dekompenzált májbetegségben (lásd 4.2 pont). Krónikus hepatitis B és C vírusfertőzés miatt kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek esetében nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepatikus mellékhatások előfordulásának a valószínűsége. Abban az esetben, ha a beteg a ritonavir használatával egyidőben hepatitis B vagy C vírusellenes antivirális kezelésben is részesül, kérjük olvassa el az ezekre a készítményekre vonatkozó Alkalmazási előírásokat.

Megelőzően májbetegségben (beleértve a krónikus aktív hepatitist) szenvedő betegek esetében fokozott a kóros májfunkció gyakorisága a kombinált antiretrovirális kezelés során. Ilyen betegek májfunkcióját a szokásos gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. Ha a májfunkció romlása igazolható, mérlegelendő a kezelés megszakítása vagy felfüggesztése.

Vesebetegség

A ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért károsodott veseműködésű betegek kezelésekor nem várható az egésztest-clearance csökkenése (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenségről, a vesefunkció beszűküléséről, a kreatininszint emelkedéséről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (köztük Fanconi-szindrómáról) számoltak be a klinikai gyakorlatban a tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF) alkalmazásakor (lásd 4.8 pont).

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunuszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek

esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

PR-távolság megnyúlása

A ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-távolság csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábban fennálló ingervezetési zavarban szenvedő, illetve a PR-távolságot ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamilt vagy atazanavirt) szedő, ritonavir-kezelés alatt álló betegeknél ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A ritonavirt csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatások más gyógyszerekkel

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A következő figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket szem előtt kell tartani, ha a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák. Amennyiben azonban a ritonavirt más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából, 100 mg-os, illetve 200 mg-os dózisban adják, a következő figyelmeztetések és óvintézkedések feltehetően nem érvényesek. Az utóbbi esetben azonban teljes körűen figyelembe kell venni az alkalmazott proteázgátlóra vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, ezért a szóban forgó készítmény alkalmazási előírásának 4.4 pontját áttanulmányozva kell eldönteni, hogy az adott kombinációval végzett kezelésre érvényesek-e a következőkben ismertetett tudnivalók.

PDE5 inhibitorok

Különös óvatosság szükséges ritonavirt szedő betegeknél, ha az erectilis dysfunctio kezelésére szildenafilfil vagy tadalafilfil rendelnek. Együttadásuk esetén az utóbbi készítmények koncentrációja jelentősen megemelkedik, aminek eredményeképpen mellékhatások jelentkezhetnek, mint hipotónia és elhúzóódó erekció (lásd 4.5 pont). Az avanafil vagy a vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szildenafil és a ritonavir együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertóniás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA-reduktázgátlók

A HMG-CoA-reduktázgátló szimvasztatin és lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A-függő, ezért ritonavir együttes adása szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal myopathia, illetve rhabdomyolysis fokozott veszélye miatt nem javasolt. Óvatosság szükséges és mérlegelendő a csökkentett dózis a ritonavir és az atorvasztatin egyidejű alkalmazása esetén, amit a CYP3A-enzim kisebb mértékben metabolizál. Bár a roszuvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttadása kapcsán a roszuvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Amikor ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval vagy mint antiretrovirális gyógyszerrel adják együtt, az atorvasztatint és a roszuvasztatint a legalacsonyabb dózisban kell alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP3A izoenzimtől, és nem várható, hogy kölcsönhatás alakuljon ki a ritonavirrel. Ha HMG-CoA-reduktáz-terápia indokolt, használjunk pravasztatint, vagy fluvasztatint (lásd. 4.5 pont).

Kolchicin

Életveszélyes és halálos kölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és erős CYP3A inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Digoxin

Fokozott óvatosság szükséges, ha digoxint szedő betegnek ritonavirt rendelünk, mivel ritonavir és digoxin együttes adása esetén a digoxin szintjének növekedése várható. A megnövekedett digoxin szint idővel csökkenhet (lásd 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a ritonavir kezelés megkezdésének idején már szedtek digoxint, a digoxin adagját az addig szedett mennyiség felére kell csökkenteni, és a ritonavirral és digoxinnal együtt kezelt betegeket a következő néhány hétben a szokásosnál alacsonyabban kell megfigyelni.

Azoknál a betegeknél, akik már szedtek ritonavirt a digoxinkezelés megkezdésekor, a digoxin-kezelést a szokásosnál fokozatosabban kell elkezdni. A digoxinszinteket ebben az időszakban a megszokottnál gyakrabban kell ellenőrizni és amennyiben szükséges, a dózist a klinikai és EKG-diagnózis alapján, illetve a digoxin szint értékeknek megfelelően változtatni kell.

Etinilösztadiol

Terápiás, illetve alacsony dózisban adagolva a ritonavir valószínűleg csökkenti az ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók hatását és feltehetően a méhvérzés jellemzőit is módosítja, ennél fogva megfontolandó barrierelvű, vagy más, nem hormonális fogamzásgátló eljárás alkalmazása.

Glükokortikoidok

Ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttadása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

Trazodon

Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben a ritonavirt trazodont szedő betegnek írjuk fel. A trazodon CYP3A4 szubsztrát és ritonavirral együttadagolva a trazodon szintjének megemelkedése várható. Egészséges önkénteseken végzett egyszeri adagolású interakciós vizsgálatban mellékhatásként hányingert, szédülést, vérnyomásesést és ájulást tapasztaltak (lásd 4.5 pont).

Rivaroxabán

A vérzés fokozott veszélye miatt a rivaroxabánt szedő betegeknél nem javasolt a ritonavir alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Riociguat

A riociguat expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Vorapaxar

A vorapaxar expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bedakvilin

Az erős CYP3A4 inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

Delamanid

A delamanid és egy erős CYP3A inhibitor (ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolit expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc-szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Farmakokinetikai hatásnövelőként alkalmazott ritonavir

Az alacsony dózisban adagolt ritonavirral kombinált HIV proteázgátlók kölcsönhatásai a választott proteázgátlótól függően eltérőek lehetnek.

A proteázgátlók kölcsönhatásainak jellemzőit befolyásoló ismert és feltételezett mechanizmusok leírását lásd a 4.5 pontban. Ezen kívül, a választott, hatásfokozás céljából ritonavirral kombinált proteázgátló alkalmazási előírását is célszerű tanulmányozni.

Szakvinavir

A ritonavir napi adagja nem haladhatja meg a 2×100 mg-ot. Ennél nagyobb dózisok alkalmazásakor bizonyítottan megnő a mellékhatások gyakorisága. A szakvinavir és ritonavir kombinált adása súlyos mellékhatásokat idézett elő: elsősorban diabéteszes ketoacidósist, ill. – mindenekelőtt régebb óta fennálló májbetegségben szenvedőkön – májműködési rendellenességeket.

Szakinavirt/ritonavirt ne adjunk rifampicinnel együtt, mert a három gyógyszer együttes adagolása (máj transzaminázszintek emelkedésével jelentkező) súlyos májtoxicitás veszélyével jár (lásd 4.5 pont).

Tipranavir

A tipranavirt 200 mg ritonavirrel kombinálva klinikai tüneteket okozó hepatitis kialakulásáról, ill. a májműködés esetenként fatális dekompenzációjáról számoltak be. A hepatotoxicitás fokozott kockázata miatt, idült B vagy C-hepatitisben is szenvedő betegek kezelésekor rendkívül körültekintően kell eljárni.

A ritonavirt nem szabad 2×200 mg-nál alacsonyabb napi dózisban adagolni, mert ebben megváltozhat a gyógyszerkombináció hatásossági profilja.

Fozamprenavir

A fozamprenavir és a ritonavir kombináció klinikai értékelése során legfeljebb 2×100 mg/nap dózisban adagolták a ritonavirt. A ritonavirt nem javallt ennél nagyobb dózisban adni, mert ennek hatására változhat a kombináció biztonságossága.

Atazanavir

Az atazanavir és ritonavir együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-os dózisonál magasabb dózisok esetén klinikailag nem értékelték. A nagyobb ritonavir dózisok alkalmazása megváltoztathatja az atazanavir biztonságossági profilját (cardialis hatások, hyperbilirubinaemia), ezért az nem javasolt. A ritonavir napi egyszeri dózisének 200 mg-ra történő emelése csak abban az esetben vehető fontolóra, ha az atazanavir és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt. Ebben az esetben szoros klinikai monitorozás indokolt. További részletekért kérjük, olvassa el az atazanavir alkalmazási előírását.

Segédanyagok

A készítmény adagonként 87,75 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 4,4%-val egyenértékű felnőtteknél.

A készítmény maximális napi dózisa egyenértékű a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 53%-val.

A Ritanovir nátriumtartalma magasnak tekinthető, amit kontrollált nátrium diéta esetén különösen figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az antiretrovirális szerként, ill. más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A ritonavir erősen kötődik számos citokróm P450 (CYP) rendszerhez tartozó izoenzimhez és gátolhatja az oxidációt a következő sorrendben: CYP3A4 > CYP2D6. A ritonavir együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja a terápiás és a mellékhatásokat. Egyes gyógyszerek esetében (pl. az alprazolám) a ritonavir CYP3A4-gátló hatása idővel csökkenhet. A ritonavir a P-glikoproteinhez is nagy affinitással kötődik és gátolhatja annak működését. A (monoterápiaként adott vagy más proteázgátlókkal kombinált) ritonavir P-glikoproteingátló hatása idővel csökkenhet (pl. digoxin és fexofenadin, lásd később „A ritonavir nem-antiretrovirális gyógyszerekre kifejtett hatásai” című táblázatban). A ritonavir induktorként serkentheti a CYP1A2, a CYP2C8 és CYP2C19 izoenzimek katalizálta glükuronidációt és oxidációt, ily módon

fokozva az ezen utakon át metabolizálódó egyes hatóanyagok biotranszformációját. Ez az ilyen hatóanyagok csökkent szisztémás expozíciójához vezethet, ami csökkentheti vagy lerövidítheti terápiás hatásukat.

Az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása úgyszintén fontos tájékoztatást tartalmaz a farmakokinetikai hatás fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő gyógyszerkölsönhatásokról.

A ritonavir szérumszintjét befolyásoló gyógyszerek

A ritonavir szérumszintje csökkenhet, ha lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítményekkel együtt szedik. Ez a hatás a lyukaslevelű orbáncfű gyógyszermetabolizáló enzimeket indukáló hatása miatt következik be. Olyan gyógynövény-készítmények, amelyek lyukaslevelű orbáncfűvet tartalmaznak, nem adhatók ritonavirrel együtt. Amennyiben a beteg már lyukaslevelű orbáncfűvet szed, a gyógyszer szedését abba kell hagyni, és ha mód van rá, a vírusszintet ellenőrizni kell. A ritonavirszint megemelkedhet, ha a lyukaslevelű orbáncfű szedése abbamarad. A ritonavir dózisát esetleg be kell állítani. Az enzimindukációs hatás legalább 2 hétig fennmaradhat a lyukaslevelű orbáncfű készítmény szedésének abbahagyását követően (lásd 4.3 pont).

Bizonyos gyógyszerek (pl. delavirdin, efavirenz, fenitoin és rifampicin) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a ritonavir szérumszintjét. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat a következő táblázatokban tüntettük fel.

A ritonavir alkalmazása által befolyásolt gyógyszerek

A ritonavir és a proteázgátlók, valamint a proteázgátlókon kívüli más antiretrovirális gyógyszerek és egyéb, nem antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat a következő táblázatokban soroltuk fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

3. táblázat: Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók kombinációi

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Vizsgált gyógyszer	AUC	C _{min}
Amprenavir	2×600 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5-szörös
A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az amprenavir szérumszintje. Klinikai vizsgálatok eredményei igazolták a 2×600 mg/nap dózisban adott amprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát. Ezzel szemben a ritonavir, ill. az amprenavir belsőleges oldatok – a két készítmény segédanyagai okozta toxicitás kockázata miatt – nem adhatók egyidejűleg gyermekeknek. További információt a kezelőorvos az amprenavir alkalmazási előírásában találhat.					
Atazanavir	1×300 mg/nap	1×100 mg/nap	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2-szeres	↑ 11-szeres ↑ 3–7-szeres
A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az atazanavir szérumszintje. Klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint, korábban már kezelt betegek számára hatásos és biztonságos az 1×300 mg/nap dózisban adott atazanavir és az 1×100 mg/nap ritonavir kombinációja. További információt a kezelőorvos az atazanavir alkalmazási előírásában találhat.					
Darunavir	600 mg/nap	2×100 mg/nap	Darunavir	↑ 14-szeres	
A ritonavir CYP3A-gátlás következtében növeli a darunavir szérumszintjét. A darunavirt a terápiás hatás biztosítása érdekében ritonavirrel kell együttadni. A ritonavir napi 2×100 mg-nál nagyobb dózisainak darunavirrel történő alkalmazását nem vizsgálták. További információért lásd a darunavir alkalmazási előírását.					

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Vizsgált gyógyszer	AUC	C _{min}
Fozamprenavir	2×700 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir	↑ 2,4-szeres	↑ 11-szeres
A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az amprenavir (fozamprenavir metabolit) szérumszintje. Terápiás hatásának érvényesülése érdekében, a fozamprenavirt ritonavirral együtt kell adni. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a 2×700 mg/nap dózisban adagolt fozamprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációja biztonságos és hatásos. 2×100 mg/nap-nál nagyobb ritonavir dózist nem vizsgáltak fozamprenavirral. További információt a kezelőorvos a fozamprenavir alkalmazási előírásában találhat.					
Indinavir	2×800 mg/nap	2×100 mg/nap	Indinavir ³	↑ 178%	N.M.
			Ritonavir	↑ 72%	N.M.
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Indinavir ³	↔	↑ 4-szeres
			Ritonavir	↔	↔
A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az indinavir szérumszintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatásos és biztonságos) dózisa. A ritonavirral végzett farmakokinetikai hatásfokozás napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el. A (2×100 mg/nap) ritonavir és az (2×800 mg/nap) indinavir kombinációját – vesekövesség kialakulásának fokozott kockázata miatt – körültekintően kell alkalmazni.					
Nelfinavir	2×1250 mg/nap	2×100 mg/nap	Nelfinavir	↑ 20-39%	N.M.
			Nelfinavir	↑ 152%	N.M.
	750 mg-os egyszeri dózis	2×500 mg/nap	Ritonavir	↔	↔
			A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a nelfinavir szérumszintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatásos és biztonságos) dózisa. A farmakokinetikai hatás ritonavir hozzáadásával végzett fokozása napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el.		
Szakvinavir	2×1000 mg/nap	2×100 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 15-szörös	↑ 5-szörös
			Ritonavir	↔	↔
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 17-szörös	N.M.
			Ritonavir	↔	↔
A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a szakvinavir szérumszintje. A szakvinavir csak ritonavirral együtt adható. Kombinált kezelés esetén, a 2×100 mg/nap ritonavir és 2×1000 mg/nap szakvinavir adásakor, 24 óra alatt érvényesülő szisztémás szakvinavir-expozíció a monoterápiaként, 3×1200 mg dózisban adott szakvinavir adása után észlelhetőhöz hasonló, ill. azt meghaladja.					
Egy klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknek naponta egyszer 600 mg dózisu rifampicint és 1000 mg szakinavirt 100 mg ritonavirral együtt adagoltak naponta kétszer, súlyos hepatocelluláris toxicitást tapasztaltak a transzamináz normálérték felső határának > 20-szoros emelkedésével 1–5 napig tartó adagolást követően. A súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt a szakinavirt/ritonavirt nem szabad együtt adagolni rifampicinnel. További információt a kezelőorvos a szakvinavir alkalmazási előírásában találhat.					
Tipranavir	2×500 mg/nap	2×200 mg/nap	Tipranavir	↑ 11-szeres	↑ 29-szeres
			Ritonavir	↓ 40%	N.M.
A ritonavir CYP3A-gátlás eredményeként növeli a tipranavir szérumszintjét. Terápiás hatásának érvényesülése érdekében a tipranavirt kis adag ritonavirral együtt kell adni. A tipranavir mellé adagolt ritonavir napi dózisa nem lehet kevesebb 2×200 mg-nál, máskülönben megváltozhat a kombináció hatásossága. További tájékoztatást a kezelőorvos a tipranavir alkalmazási előírásában találhat.					
N.M.: Nincs meghatározva.					
1. vizsgálatok összevetése alapján, vs. 1×400 mg/nap atanavir-monoterápia.					
2. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 2×1200 mg/nap amprenavir-monoterápia.					
3. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×800 mg/nap indinavir-monoterápia.					
4. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×600 mg/nap szakvinavir-monoterápia.					

4. táblázat: Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és nem proteázgátló antiretrovirális gyógyszerek kombinációi

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Vizsgált gyógyszer	AUC	C _{min}
Didanozin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap, 2 órával később bevéve	Didanozin	↓ 13%	↔
A ritonavirt táplálékkal együtt, a didanozint azonban éhgyomorra javasolt bevenni – emiatt a két gyógyszer bevétele között 2,5 órának kell eltelnie. Dózismódosítás aligha szükséges.					
Delavirdin	3×400 mg/nap	2×600 mg/nap	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Korábban gyűjtött adatokkal összevetve úgy tűnik, hogy a ritonavir nem befolyásolja a delavirdin farmakokinetikáját. Delavirdin és ritonavir kombinált alkalmazásakor szóba jöhet a ritonavir adagjának csökkentése.					
Efavirenz	1×600 mg/nap	2×500 mg/nap	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir és az efavirenz egyidejű alkalmazása során sűrűbben észleltek mellékhatásokat (pl. szédülést, émelygést, fonákérzést), valamint laboratóriumi rendellenességeket (pl. a májenzimek aktivitásának fokozódását).					
Maravirok	2×100 mg/nap	2×100 mg	Maravirok	↑161%	↑28%
A ritonavir CYP3A-gátlás következtében fokozza a maravirok szérumszintjét. A maravirok expozíciójának növelése céljából adható ritonavirrel. További információkért lásd a maravirok alkalmazási előírását.					
Nevirapin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Kombinált alkalmazás esetén sem a nevirapin, sem a ritonavir farmakokinetikájában nem következnek be klinikai szempontból számottevő változások.					
Raltegravir	400 mg egyszeri adag	2×100 mg/nap	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
A ritonavir és a raltegravir egyidejű alkalmazása a raltegravir plazmaszintjének kismértékű csökkenését eredményezi.					
Zidovudin	3×200 mg/nap	4×300 mg/nap	Zidovudin	↓ 25%	N.M.
A ritonavir indukálhatja a zidovudin glükuronidizációját és emiatt az utóbbi plazmaszintje kismértékben csökkenthet. Emiatt azonban aligha szükséges dózismódosítás.					
N.M. Nincs meghatározva.					
¹ . Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján					

5. táblázat: A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
α₁-adrenerg receptor antagonisták				
Alfuzozin	A ritonavir egyidejű alkalmazása esetén valószínűleg megemelkedik az alfuzozin plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Amfetaminszármazékok				
Amfetamin	Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6 izoenzim működését; emiatt várhatóan nő az amfetamin és származékainak koncentrációja. E gyógyszerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a kezelés terápiás és mellékhatásait (lásd 4.4 pont).			
Fájdalomcsillapítók				
Buprenorfin	Napi 16 mg	2×100 mg/nap	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑108%
Glükuronid metabolitok			↔	↔
	A buprenorfinnak és aktív metabolitjának plazmaszint-emelkedése nem vezetett klinikailag jelentős farmakodinámiás változásokhoz az ópiát-toleranciával rendelkező beteg-populációban. Ezért egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges sem a buprenorfin, sem a ritonavir dózisának módosítása. Amennyiben a ritonavirt valamely másik proteázgátlóval és buprenorfinnal alkalmazzák együtt, konkrét adagolási információkért át kell tanulmányozni az egyidejűleg alkalmazott proteázgátló alkalmazási előírását.			
Petidin, propoxifen	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a norpetidin és a propoxifen plazmaszintje, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fentanil	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a fentanil plazmaszintje. Ritonavir és fentanil egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat (beleértve a légzésdepressziót).			
Metadon ¹	5 mg egyszeri dózis	2×500 mg/nap	↓ 36%	↓ 38%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glükuronidáció indukálása miatt) szükségessé válhat a metadon adagjának növelése. A dózishelyesbítést a metadon megfigyelt klinikai hatása alapján kell mérlegelni.			
Morfin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glükuronidáció indukálása miatt) csökkenhet a morfin plazmaszintje.			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Antianginás gyógyszerek				
Ranolazin	A ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Antiarrhythmias gyógyszerek				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az amiodaron, a bepridil, a dronedaron, az enkainid, a flekainid, a propafenon és a kinidin plazmaszintje, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Digoxin	0,5 mg egyszeri iv. dózis 0,4 mg egyszeri per os dózis	2×300 mg/nap 3 napon keresztül 2×200 mg/nap 13 napon keresztül	↑ 86% ↑ 22%	N.M. ↔
Ez a kölcsönhatás minden bizonnyal a P-glikoprotein-mediált digoxin-kiáramlás ritonavir általi módosítására vezethető vissza (antiretrovirális hatás kiváltásához, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő ritonavir-dózisok után egyaránt jelentkeznek). A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb digoxinszint idővel – az enzimindukció kiteljesedésének megfelelően – csökken (lásd 4.4 pont).				
Asthma elleni gyógyszerek				
Teofillin ¹	3×3 mg/ttkg/nap	2×500 mg/nap	↓ 43%	↓ 32%
Ritonavirral együtt adva a CYP1A2 izoenzim indukciója miatt szükségessé válhat a teofillin adagjának növelése.				
Daganatellenes gyógyszerek és kinázgátlók				
Afatinib	20 mg egyszeri dózis 40 mg egyszeri dózis 40 mg egyszeri dózis	2×200 mg; 1 órával előtte 2×200 mg; egyidejűleg 2×200 mg; 6 órával utána	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir emlő carcinoma rezisztencia fehérjét (BCRP) és akut P-gp-t gátló hatása miatt. Az AUC- és C _{max} -növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A ritonavir afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges (lásd az afatinib alkalmazási előírásában). Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.				
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.			
Az abemaciklib és a ritonavir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.				

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a ritonavir expozíciója, és megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül a ritonavirral történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az apalutamid szérumkoncentrációja, ami súlyos mellékhatásokat – például görcsrohamokat – okozhat.			
	A ritonavir apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.			
Ceritinib	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A ritonavir ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.			
Dazatinib, nilotinib, vinkrisztin, vinblasztin	Ritonavir egyidejű alkalmazása esetén emelkedhetnek a szérumkoncentrációk, amely a mellékhatások fokozott incidenciájának lehetőségét eredményezi.			
Enkorafenib	Ritonavirral történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a ritonavir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és ritonavir használata szükséges, a betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.			
Fosztamatinib	A fosztamatinib és a ritonavir egyidejű alkalmazása megemelhetheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokról.			
Ibrutinib	Az ibrutinib szérumkoncentrációja növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, ami fokozhatja a toxicitás, köztük a tumorlízis-szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a ritonavir egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a ritonavirt feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.			
Neratinib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.			
	A neratinib és a ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Venetoklax	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózistitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax alkalmazási előírása).			
Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózistitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózisát legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlószerral együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd a venetoklax alkalmazási előírását).				
Véralvadásgátlók				
Dabigatrán etexilát Edoxabán	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir P-gp-gátló hatása miatt. Megfontolandó a klinikai monitorozás és/vagy a direkt orális véralvadásgátló dózisának csökkentése, amikor a ritonavirt olyan direkt orális véralvadásgátlóval együtt adják, amit a P-gp transzportál, de nem a CYP3A4 metabolizál, ide értve a dabigatrán etexilátot és az edoxabánt.			
Rivaroxabán	10 mg egyszeri dózis	2×600 mg/nap	↑153%	↓ 55%
A CYP3A és a P-gp izoenzimek gátlása miatt megemelkedik a rivaroxabán szérumszintje és farmakodinámiás hatása, ami fokozott vérzésveszélyhez vezethet. Ezért a ritonavir alkalmazása nem javasolt rivaroxabánt kapó betegeknél.				
Vorapaxár	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt. A vorapaxár és a ritonavir együttes adása kerülendő (lásd vorapaxár alkalmazási előírása).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5 mg egyszeri dózis	2×400 mg/nap	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
A CYP1A2 és CYP2C9 izoenzimek indukciója miatt csökken az R-warfarin szérumszintje, ugyanakkor az egyidejűleg adott ritonavir kevésbé befolyásolja az S-warfarin farmakokinetikáját. Az R-warfarinszint csökkenése miatt gyengülhet a véralvadásgátló hatás. Ennek megfelelően, antiretrovirális hatás kiváltásához, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos monitorozni a véralvadási paramétereket.				
Antiepileptikumok				
Karbamazepin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a karbamazepin plazmaszintje. Ritonavir és karbamazepin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Divalproex, lamotrigin, fenitoin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a CYP2C9 izoenzim által katalizált oxidációt és glükuronidációt – ezáltal várhatóan csökkenti a görcsgátlók plazmaszintjét. Az utóbbi gyógyszerek és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni az antiepileptikumok szérumszintjeit és terápiás hatásait. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumszintjét.			
Antidepresszánsok				
Amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin	Az antiretrovirális hatást biztosító dózisban adagolt ritonavir feltehetően gátolja a CYP2D6 izoenzim működését. Ennek következtében várhatóan emelkedik az imipramin, az amitriptilin, a nortriptilin, a fluoxetin, a paroxetin, és a szertralin plazmakoncentrációja. A felsorolt gyógyszerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan ellenőrizni a kezelés terápiás és mellékhatásait.			
Dezipramin	100 mg egyszeri p.os dózis	2×500 mg/nap	↑ 145%	↑ 22%
	A 2-hidroxi-metabolit AUC értéke 15%-kal, maximális plazmaszintje 67%-kal csökken. Antiretrovirális hatás kiváltásához elegendő dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos csökkenteni a dezipramin adagját.			
Trazodon	50 mg egyszeri dózis	2×200 mg/nap	↑ 2,4-szeres	↑ 34%
	Antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor megnőtt a trazodon mellékhatásainak gyakorisága. Ezt a kombinációt körültekintően kell alkalmazni; a trazodon kezelést a lehető legkisebb adaggal kell elkezdni, továbbá monitorozni kell a klinikai hatást és a kezelés tolerálhatóságát.			
Köszvényellenes gyógyszerek				
Kolhicin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor a kolhicin koncentrációjának emelkedése várható. Életveszélyes és halálos gyógyszerkölcsonhatásokat jelentettek kolhicinnel és ritonavirrel (CYP3A4- és P-gp-gátlás) kezelt, vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). Lásd a kolhicin alkalmazási előírását.			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Antihisztaminok				
Asztemizol, terfenadin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg megemelkedik az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fexofenadin	A ritonavir módosíthatja a P-glikoprotein-mediált fexofenadin-kiáramlást (ez az interakció antiretrovirális hatás kiváltásához, ill. más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához elegendő ritonavir dózisok után egyaránt jelentkeznek). A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb fexofenadin szint idővel – az enzimindukció kiteljesedésével – csökken.			
Loratadin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a loratadin plazmaszintje. Ritonavir és loratadin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Fertőzés elleni gyógyszerek				
Fuzidinsav	Egyidejű alkalmazás esetén valószínűleg emelkedik mind a fuzidinsav, mind pedig a ritonavir plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Rifabutin ¹	150 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 4-szeres	↑ 2,5-szeres
25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin metabolit			↑ 38-szoros	↑ 16-szoros
	A rifabutin AUC értékének jelentős növekedése miatt ellenjavallt az antiretrovirális hatást kiváltó dózisú rifabutin egyidejű adása (lásd 4.3 pont). Egyes, a hatás farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavirral együtt adagolt proteázgátlók alkalmazása esetén indokolt lehet heti 3×150 mg-ra csökkenteni a rifabutin adagját. A vonatkozó ajánlásokat a választott proteázgátló alkalmazási előírásában kell megnézni. Megfontolandó a HIV fertőzött betegeken kialakult tuberkulózis szakszerű kezelésére vonatkozó hivatalos iránymutatások szem előtt tartása.			
Rifampicin	Bár a rifampicin indukálhatja a ritonavir metabolizmusát, korlátozott adatok azt mutatják, hogy amikor nagy dózisú ritonavirt (napi 2 × 600 mg) adnak együtt rifampicinnel, a rifampicin járulékos indukáló hatása (a ritonavir indukáló hatásához képest) kismértékű, és nagy dózisú ritonavir-terápia esetén nem feltétlenül fejt ki klinikailag jelentős hatást a ritonavir plazmaszintjére. A ritonavir hatása a rifampicinre nem ismeretes.			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Vorikonazol	2×200 mg/nap 2×200 mg/nap	2×400 mg/nap 2×100 mg/nap	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavirt ellenjavallt vorikonazzal együtt adni, mert ez esetben az utóbbi plazmaszintje csökken (lásd 4.3 pont). A kombinált adagolás a ritonavir farmakológiai hatás fokozásához elegendő dózisainak alkalmazása esetén is kerülendő, kivéve, ha az – a kezelés várható előnyeinek és lehetséges veszélyeinek mérlegelése alapján – helyénvaló.			
Atovakon	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a glükuronidációt és ezáltal várhatóan csökkenti az atovakon plazmaszintjét. Az utóbbi és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a szérumszinteket, illetve a terápiás hatásokat.			
Bedakvilin	Csak ritonavirrel készült interakciós vizsgálat nem áll rendelkezésre. Egy interakciós vizsgálatban, ahol a bedakvilint egyszeri dózisban, a lopinavir/ritonavirt többszöri dózisban alkalmazták, a bedakvilin AUC-értéke 22%-kal nőtt. A növekedést valószínű, hogy a ritonavir okozta. A ritonavir ezen hatása kifejezettebb lehet tartós együttes alkalmazás során. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Klaritromicin	2×500 mg/nap	3×200 mg/nap	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicin metabolit			↓ 100%	↓ 99%
A klaritromicin széles terápiás mezsgyéjének köszönhetően ép veseműködésű betegek kezelésekor aligha szükséges dózismódosítás. A klaritromicin 1 grammot meghaladó napi dózisban nem adható együtt antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirral. Károsodott veseműködésű betegek kezelésekor megfontolandó a klaritromicin adagjának csökkentése: 30-60 ml/perc kreatinin-clearance esetén 50%-kal, < 30 ml/perc CR _{CL} esetén 75%-kal.				
Delamanid	Nem végeztek interakciós vizsgálatot kizárólag ritonavirral. Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban, amelyet naponta kétszer adott 100 mg delamaniddal és naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/ritonavirral végeztek 14 napon keresztül, a DM-6705 delamanid metabolit expozíciója 30%-kal emelkedett. Mivel a DM 6705 összefüggésbe hozható a QTc-távolság megnyúlásának kockázatával, így, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás javasolt a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.4 pont és a delamanid alkalmazási előírása).			
Eritromicin, itraconazol	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését; emiatt várhatóan emelkedik az eritromicin és az itraconazol plazmaszintje. Az eritromicin és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Ketokonazol	200 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 3,4-szeres	↑ 55%
A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A-izoenzimek által katalizált metabolizmusát. A tápcsatornai és hepatikus mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt, megfontolandó a ketokonazol adagjának csökkentése, ha a beteg antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirt is kap egyidejűleg.				
Szulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160 mg egyszeri dózis	2×500 mg/nap	↓ 20% / ↑ 20%	↔
A ritonavir egyidejű alkalmazása során aligha szükséges módosítani a szulfametoxazol/trimetoprim dózisát.				
Antipszichotikumok / Neuro-leptikumok				
Klozapin, pimoizid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klozapin és a pimoizid plazmaszintje, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirral kombinálni (lásd 4.3 pont).			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Haloperidol, riszperidon, tioridazin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP2D6 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a haloperidol, a riszperidon és a tioridazin plazmaszintje. E gyógyszerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lurazidon	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja. A lurazidonnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Kvetiapin	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja. A ritonavir és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást (lásd 4.3 pont).			
β2-agonisták (hosszú hatású)				
Szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentráció kifejezett emelkedése várható. Ezért egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.			
Kalciumcsatorna-blokkolók				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	A más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából, illetve antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a kalciumcsatorna-blokkolók plazmaszintje. E gyógyszerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Endothelin antagonisták				
Boszentán	Ritonavir és boszentán egyidejű alkalmazásakor a boszentán dinamikus egyensúlyi állapotú maximális koncentrációja (C _{max}) és a görbe alatti terület (AUC) megemelkedhet.			
Riociguat	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A riociguat és a ritonavir együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat alkalmazási előírása).			
Ergotszármazékok				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az ergotszármazékok plazmaszintje, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Az emésztőrendszer motilitására ható gyógyszer				
Cizaprid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a cizaprid plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
HCV-re direkt ható antivirális gyógyszerek				
Glecaprevir/pibrentasvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt. A glecaprevir/pibrentasvir és a ritonavir együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir-expozícióval összefüggő GPT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.			
HCV proteáz-gátló				
Szimeprevir	1×200 mg/nap	12 óránként 100 mg	↑ 7,2-szeres	↑ 4,7-szeres
A ritonavir a CYP3A4 gátlása révén megnöveli a szimeprevir plazmakoncentrációját. Nem ajánlott a ritonavir együttdadása szimeprevirrel.				
HMG-CoA-reduktázgátlók				
Atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, roszuvasztatin, szimvasztatin	Antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan erőteljesen emelkedik azoknak a HMG-CoA- reduktázgátlóknak a plazmaszintje, amelyek metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A izoenzimek működésétől (pl. lovasztatin, szimvasztatin). A magas lovasztatin-, illetve szimvasztatin-koncentráció myopathia (pl. rhabdomyolysis) kialakulására hajlamosíthat, ezért az említett gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A izoenzimek aktivitásától. Bár a roszuvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttdadása kapcsán a roszuvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Az atorvasztatint vagy a roszuvasztatint a lehető legalacsonyabb dózisban kell antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa független a CYP3A izoenzimek működésétől, ezért ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan nem lépnek fel gyógyszerkölcsönhatások. Ily módon, ha HMG-CoA-reduktázgátló alkalmazása szükséges, ajánlatos pravasztatint, vagy fluvasztatint adni.			

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Hormonális fogamzásgátlók				
Etinilösztadiol	50 µg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↓ 40%	↓ 32%
Antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása esetén az etinilösztadiol plazmaszintjének csökkenése miatt megfontolandó az áttérés barrier típusú, vagy más, nem hormonális fogamzásgátlásra. A ritonavir valószínűleg módosítja a méhvérzés jellegét és feltehetően csökkenti az ösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók hatásosságát (lásd 4.4 pont).				
Immunszuppresszív gyógyszerek				
Ciklosporin, takrolimusz, everolimusz	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a ciklosporin, a takrolimusz, illetve az everolimusz plazmaszintje. E gyógyszerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lipidszint-módosító gyógyszerek				
Lomitapid	A CYP3A4-inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja. A ritonavir lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).			
Foszfodiészteráz-(PDE5) gátlók				
Avanafil	50 mg egyszeri dózis	600 mg 12 óránként	↑ 13-szoros	↑ 2,4-szeres
Az avanafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).				
Szildenafil	100 mg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↑ 11-szeres	↑ 4-szeres↔
Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt csak óvatosan szabad szildenafil alkalmazni az erektilis dysfunctio kezelésére, illetve a 48 óra alatt bevett sildenafil adagja semmi esetre sem haladhatja meg a 25 mg-ot (lásd 4.4 pont). Pulmonális hipertenzióban szenvedő betegeken ellenjavallt a szildenafil és a ritonavir kombinált alkalmazása (lásd 4.3 pont).				

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Tadalafil	20 mg egyszeri dózis Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának ideje alatt körütekintően, csökkentett dózisban (legfeljebb 10 mg 72 órás időközönként), és a mellékhatások felismerése érdekében fokozott ellenőrzés mellett kell adni tadalafilt az erektilis diszfunkció kezelésére (lásd 4.4 pont). Ha ritonavirrel egyidejűleg adnak tadalafilt pulmonalis arteriás hypertóniában szenvedő betegeknek, a tadalafil alkalmazási előírásában leírtaknak megfelelően kell eljárni.	2×200 mg/nap	↑ 124%	↔
Vardenafil	5 mg egyszeri dózis A vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	2×600 mg/nap	↑ 49-szeres	↑ 13-szoros
Nyugtatók/altatók				
Klorazepát, diazepam, esztrazolam, flurazepam, orális és parenterális midazolám	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klorazepát, a diazepam, az esztrazolam és a flurazepam plazmaszintje, ezért ezeket a gyógyszereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). A midazolámot a CYP3A4 izoenzim jelentős mértékben metabolizálja. Ezért a ritonavirral történő egyidejű alkalmazása a benzodiazepin plazmakoncentrációinak jelentős emelkedését okozhatja. Nem végeztek gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatot a ritonavir benzodiazepinekkel történő egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Más CYP3A4-gátlók adatai alapján a midazolám plazmakoncentrációi várhatóan jelentősen magasabbak, ha a midazolám adása orálisan történik. Ezért a ritonavir nem adható egyidejűleg orális midazolámmal (lásd 4.3 pont) és óvatosság szükséges a ritonavir és a parenterális midazolám alkalmazásakor. A parenterális midazolám más proteázgátlókkal történő egyidejű alkalmazása alapján elképzelhető a 3-4-szeres midazolám-plazmaszint-emelkedés. Ha a ritonavirt parenterális midazolámmal együtt adják, erre intenzív osztályon vagy hasonló helyen kell sort keríteni, ahol a szoros klinikai megfigyelés és az esetleges légzésdepresszió és/vagy elhúzódó szedáció megfelelő orvosi ellátása biztosított. Mérlegelendő a midazolám dózisának módosítása, különösen, ha a midazolámot ismételt dózisban adják.			
Triazolám	0,125 mg egyszeri dózis Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a triazolám plazmaszintje, ezért kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).	200 mg, 4 dózis	↑ > 20-szoros	↑ 87%

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Petidin	50 mg egyszeri	2×500 mg/nap	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin metabolit	oralis dózis		↑ 47%	↑ 87%
Ritonavir adása esetén – a fájdalomcsillapító és központi idegrendszeri serkentő hatást kifejtő norpetidin metabolit koncentrációjának emelkedése miatt – ellenjavallt a petidin egyidejű alkalmazása. A norpetidin szérumkoncentrációjának emelkedésekor fokozódhat a központi idegrendszeri hatások (pl. görcsrohamok) kockázata (lásd 4.3 pont).				
Alprazolám	1 mg egyszeri adag	2×200 mg/nap 2 napig 2×500 mg/nap 10 napig	↑ 2,5-szeres ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Ritonavir hozzáadása után az alprazolám metabolizmusának gátlását észlelték. Tíz napos ritonavir adagolás után már nem volt észlelhető a ritonavir gátló hatása. Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának első néhány napján – vagyis az alprazolám-metabolizmus indukciójának kiteljesedéséig – körültekintően kell adni az alprazolámot.				
Buszpiron	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A izoenzimek működését – emiatt várhatóan megemelkedik a buszpiron plazmaszintje. Buszpiron és ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Altatók				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 dózis	↑ 28%	↑ 22%
A zolpidem együttadható ritonavirral, azonban a túlzott mértékű szedáció kialakulásának lehetősége miatt gondos monitorozás szükséges.				
Dohányzásról való leszokást elősegítő gyógyszerek				
Bupropion	150 mg	100 mg 12 óránként	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg 12 óránként	↓ 66%	↓ 62%
A bupropiont elsősorban a CYP2B6 izoenzim metabolizálja. A bupropion ritonavir ismételt dózisaival való egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a bupropion plazmaszintjét. Úgy gondolják, hogy e hatások hátterében a bupropion metabolizmusának indukciója áll. Mindazonáltal, mivel a ritonavirról szintén kimutatták, hogy in vitro gátolja a CYP2B6 izoenzimet, az ajánlott bupropion dózist nem szabad túllépni. Szemben a ritonavir hosszú időtartamú alkalmazásával, a bupropionnal nem tapasztaltak kölcsönhatást az alacsony dózisu (2×200 mg naponta, 2 napon át) ritonavir rövid időtartamú alkalmazását követően. Ez arra utal, hogy a bupropion-plazmakoncentrációk csökkenésére több nappal a ritonavir együttadásának megkezdését követően kerülhet sor.				

Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer dózisa (mg)	A ritonavir dózisa (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC-értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} -értékére kifejtett hatás
Szteroidok				
Inhalációs, injektható vagy intranazális flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	A ritonaviren kívül inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionáttal is kezelt betegeken szisztémás kortikoszteroid-hatásokat – többek között Cushing-szindrómát, mellékvesekéreg-szuppressziót – észleltek (a plazma kortizolszint 86%-os csökkenésével). Hasonló kölcsönhatás más, a CYP3A izoenzimiek által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budenozid és triamcinolon) adása esetén is előfordulhat. Következésképp, az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása csak abban az esetben javallt, ha a kezelés várható előnye felülmúlja a szisztémás kortikoszteroid-hatásból származó kockázatot (lásd 4.4 pont). Megfontolandó a glükokortikoid adagjának csökkentése, illetve szükséges a lokális és szisztémás hatások gondos monitorozása. Alternatív megoldásként nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált glükokortikoid (pl. beklometazon) alkalmazására kell áttérni. A glükokortikoid kezelés abbahagyáskor hosszabb időn keresztül, progresszívan kell csökkenteni a szteroid dózisát.			
Dexametazon	A ritonavir farmakokinetikai hatásnövelőként vagy antiretrovirális szerként gátolja a CYP3A-t és mint várható, növeli a dexametazon plazmakoncentrációját. Ajánlott a terápiás hatások és a mellékhatások gondos monitorizálása, ha a dexametazont együtt adjuk a ritonavirral.			
Prednizolon	20 mg	2×200 mg/nap	↑ 28%	↑ 9%
A prednizolon és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és mellékhatások gondos monitorozása javasolt. Négy, illetve 14 napos ritonavir-adagolás után 37%-kal, illetve 28%-kal nő a prednizolon metabolit AUC értéke.				
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia				
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavirt tartalmazó gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.			
N.M.: Nincs meghatározva.				
¹ Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján.				
² A trimetorpimmel együtt szulfametoxazolt is adtak.				

Kardiológiai és neurológiai tüneteket észleltek dizopiramid, mexiletin, illetve nefazadon ritonavirral való együttes alkalmazás során. A gyógyszerkölcsönhatás lehetősége nem kizárható.

A fent felsorolt interakciók mellett, mivel a ritonavir proteinkötődése nagyfokú, az egyidejűleg szedett más, a ritonavirt a fehérjekötődéséből kiszorító gyógyszerek alkalmazása esetén fokozottabb terápiás és toxikus hatások kialakulásának lehetőségére is gondolni kell.

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Ha a ritonavirt más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adják, akkor szem előtt kell tartani, hogy az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása a gyógyszer interakcióra vonatkozóan is fontos tudnivalót tartalmaz.

Protonpumpagátlók és H₂-receptorantagonisták

A protonpumpagátlók és a H₂-receptorantagonisták (pl. omeprazol és ranitidin) csökkenthetik az egyidejűleg alkalmazott proteázgátlók plazmakoncentrációit. A savtermelődést csökkentő hatóanyagok egyidejű alkalmazásának következményéről szóló konkrét információkat lásd az együttadott proteázgátló alkalmazási előírásában. A ritonavirrel támogatott proteázgátlók (lopinavir/ritonavir, atazanavir) interakciós vizsgálatai alapján az omeprazol, illetve a ranitidin egyidejű alkalmazása az expozíció csekély (kb. 6 – 18%-os) mértékű változása ellenére nem módosítja lényegesen a ritonavir farmakokinetikai hatásfokozó hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nagy számú terhes nő (6100 élve születés) volt kitéve ritonavirnak a terhesség ideje alatt, közülük 2800-an az első trimeszterben. Ezek az adatok javarészt olyan expozíciókból származnak, amelyek során a ritonavirt gyógyszer-kombináció részeként – nem terápiás dózisban, hanem annál alacsonyabb adagban – alkalmazták, más proteázgátlók hatásának farmakokinetikai fokozása céljából. Ezek az adatok nem tükrözik azt, hogy a veleszületett fejlődési rendellenességeket monitorozó, populáció-alapú felmérőrendszerek által regisztrált gyakorisághoz képest megnőtt volna a születési defektusok gyakorisága. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A ritonavir alkalmazható terhesség alatt, amennyiben az klinikailag szükséges.

A ritonavir és orális fogamzásgátlók között kedvezőtlen kölcsönhatás lép fel. Ennélfogva, a kezelés ideje alatt más, hatásos és biztonságos fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Szoptatás

A korlátozott számú publikált adat alapján a ritonavir kimutatható a humán anyatejben.

Nem áll rendelkezésre információ a ritonavirnak a szoptatott csecsemőre gyakorolt, vagy a gyógyszernek a tejtermelésre gyakorolt hatásáról. Mivel fennáll (1) a HIV-transzmisszió (HIV-negatív csecsemőkben), (2) a vírussal szembeni rezisztencia kialakulásának (HIV-pozitív csecsemőkben) és (3) a szoptatott csecsemőnél súlyos mellékhatások jelentkezésének a lehetősége, a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket, amennyiben ritonavirt kapnak.

Termékenység

A ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Az állatkísérletek nem mutattak a ritonavir esetén a termékenységre gyakorolt káros hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés ismert nemkívánatos mellékhatás, gépjárművezetéskor és gépek üzemeltetésekor ezt figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő mellékhatások a kombinációban alkalmazott konkrét proteázgátlótól (PI) függenek, ezért a várható mellékhatásokról a választott PI alkalmazási előírásából kell tájékozódni.

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

Klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások felnőtt betegeknél

A ritonavirt önmagában vagy más antiretrovirális szerrel kombinációban kapó betegeknél a következő, gyógyszer okozta mellékhatásokról számoltak be a leggyakrabban: gastrointestinalis tünetek (köztük hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi)), neurológiai eltérések (ideértve a paresthesiát és az orális paresthesiát) és fáradtság/asthenia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi közép súlyos-súlyos, a ritonavirrel lehetséges vagy esetleges kapcsolatban álló mellékhatásokról számoltak be. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A nem ismert gyakoriságú eseményeket a posztmarketing surveillance során észlelték.

6. táblázat: A klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően felnőtt betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Alacsony fehérvérsejtszám, csökkent hemoglobinszint és neutrophil sejtszám; emelkedett eosinophil sejtszám, valamint thrombocytopenia
	Nem gyakori	Magas neutrophil sejtszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység (pl. urticaria, arcon jelentkező oedema).
	Ritka	Anaphylaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, köszvény, oedema és perifériás oedema, kiszáradás (általában emésztőrendszeri tünetekkel együtt járó)
	Nem gyakori	Diabetes mellitus
	Ritka	Hyperglykaemia

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dysgeusia, orális és perifériás fonákérzések, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia
	Gyakori	Álmatlanság, szorongás, zavartság, figyelemzavar, ájulás, konvulzió
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, hypotensio, köztük orthostaticus hypotonia, végtagok hidegsége
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Pharyngitis, oropharyngealis fájdalom, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi), émelygés, hasmenés (beleértve a súlyos, elektrolitzavart okozó hasmenést), hányás, emésztési zavar
	Gyakori	Étvágytalanság, flatulencia, a szájnyálkahártya kifelékélyesedése, gastrointestinalis vérzés, gastrooesophagealis reflux, pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis (ideértve a GOT-, GPT- és GGT-szint emelkedését), emelkedett szérumbilirubin-szint (beleértve az icterust is)
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Viszketés, bőrkiütés (köztük erythemás és maculopapuláris)
	Gyakori	Acne
	Ritka	Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis (TEN)
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia és hátfájás
	Gyakori	Myositis, rhabdomyolysis, myalgia, myopathia/CPK-aktivitás fokozódása

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Gyakori vizeletürítés, vesefunkció beszűkülése (azaz oliguria, emelkedett kreatininszint)
	Nem gyakori	Akut veseelégtelenség
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazáshelyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, köztük asthenia, kipirulás, kimelegedés
	Gyakori	Láz, testtömegcsökkenés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Az amilázaktivitás fokozódása, csökkent szabad- és ossztiroxinszint
	Nem gyakori	Emelkedett vércukorszint, emelkedett magnéziumszint és emelkedett alkalikusfoszfátaszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó transzaminázszint-emelkedést, klinikai tünetekkel járó hepatitis és sárgaság előfordulását is észlelték ritonavir egyedül vagy más antiretrovirális készítményekkel kombinációban történő alkalmazása során.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitisz) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Ritonavir terápiaiban részesülő betegeknél pancreatitist figyeltek meg, beleértve a hypertriglyceridaemiás eseteket is. Néhány esetben a folyamat halálhoz vezetett. Előrehaladott HIV-fertőzött betegek esetében nagyobb a kockázata a trigliceridszint emelkedésének és a pancreatitis előfordulásának (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiaiban (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A ritonavir biztonsági profilja 2 éves és idősebb gyermekek esetén hasonló a felnőtteknél tapasztaltnak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Akut ritonavir-túladagolásról emberek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Egy beteg a klinikai vizsgálatok alatt két napig 1500 mg/nap ritonavirt vett be, és paraesthesiáról számolt be, ami az adag csökkentésével oldódott. Egy esetben eosinophiliával járó veseelégtelenségről számoltak be.

Állatoknál (egereknél és patkányoknál) bizonyos toxicitási tüneteket figyeltek meg: csökkent aktivitás, ataxia, dyspnoe, remegés.

Kezelés

Ritonavir-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. A ritonavir-túladagolás esetén általános támogató kezelés szükséges, amelynek ki kell terjednie a vitális jelek megfigyelésére és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzésére. Az oldódási jellemzők és transzintestinalis elimináció lehetőségének következtében túladagolás esetén ajánlott a gyomormosás és az aktív szén használata. A dialízis nem valószínű, hogy hatékony a hatóanyag jelentős mennyiségének eltávolítására, tekintettel a nagymértékű hepatikus metabolizációra és a nagyarányú fehérjekötődésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, proteázinhibitorok; ATC-kód: J05AE03

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A hatás farmakokinetikai fokozása annak köszönhető, hogy a ritonavir erőteljesen gátolja más gyógyszerek CYP3A izoenzim általi metabolizmusát. A hatásfokozás mértéke az egyidejűleg adott proteázgátló (PI) lebontásának anyagcsereútjától, valamint a PI ritonavir-metabolizmusra kifejtett hatásától függ. Naponta 2×100–200 mg ritonavir adásával általában – a kombinált PI sajátosságaitól függően – maximális mértékben gátolható az egyidejűleg adott proteázgátló metabolizmusa. A ritonavirnak az egyidejűleg adott PI metabolizmusára kifejtett hatásaival kapcsolatos további tájékoztatás a 4.5 pontban, valamint a PI alkalmazási előírásában található.

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A ritonavir a HIV-1 és a HIV-2 aszpartil-proteáz orálisan aktív, peptidomimetikus inhibitora. A HIV-proteáz gátlása következtében ez az enzim nem képes katalizálni a gag-pol poliprotein prekursor szintézisét, amely éretlen morfológiájú, további fertőzés kiváltására képtelen HIV részecskék termelődéséhez vezet. A ritonavir szelektív affinitással rendelkezik a HIV-proteázal szemben, de csak csekély aktivitást mutat a humán aszpartil-proteázok iránt.

Az 1996-ban törzskönyvezett ritonavir volt az első proteázgátló, amelynek hatásosságát klinikai végpontokat értékelő vizsgálat bizonyította. Mindazonáltal, anyagcseregátló aktivitása miatt a ritonavirt jelenleg javarészt más proteázgátlók farmakokinetikai hatásainak fokozására alkalmazzák a klinikai gyakorlatban (lásd 4.2 pont).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-intervallumot randomizált, placebo- és aktív-kontrollos (napi egyszeri 400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték, 45 egészséges felnőtténél, 10 méréssel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-intervallum maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbsége a placebohoz viszonyítva napi kétszer 400 mg ritonavir esetében 5,5 (7,6) volt. A 3. napon adott ritonavir körülbelül 1,5-szer nagyobb expozíciós értéket eredményezett, mint amit az ajánlott napi kétszer 600 mg dózis esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 msec értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan QTcF-intervallumot, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 msec és 24,4 msec között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 252 msec volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

Rezisztencia

Ritonavirre rezisztens HIV-1 vírusok *in vitro* szelekcióját észlelték, illetve terápiás dózisban adagolt ritonavirrel kezelt betegekből is izoláltak rezisztens vírusokat.

A ritonavir antiretrovirális aktivitásának csökkenése elsősorban a proteázgén V82A/F/T/S és I84V kodonjainak mutációira vezethető vissza. A ritonavir-rezisztencia kialakulásához a proteázgén más régióiban (20, 33, 36, 46, 54, 71, és 90 pozíciókban) felhalmozódó mutációk is hozzájárulhatnak. A ritonavir-rezisztenciát eredményező mutációk általában halmozódnak, illetve keresztrezisztencia kialakulása miatt a HIV vírus más proteázgátlókra is rezisztenssé válhat. A proteázgátlók terápiás hatását csökkentő génmutációkkal kapcsolatos tudnivalókról a PI alkalmazási előírásából és annak hivatalos folyamatos frissítéseiből kell tájékozódni.

Klinikai farmakodinámiai tulajdonságok

A ritonavir (egyedüli vagy más antiretroviralis gyógyszerekkel együttes) hatását a betegség aktivitását jelző biológiai markerekre, mint a CD4 sejtszám és a vírus-RNS, HIV-1 fertőzött betegeken végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg. A legfontosabb vizsgálatok a következők.

Alkalmazás felnőtteknél

Egy 1996-ban befejezett kontrollos klinikai vizsgálatban a mortalitás és az AIDS meghatározó eseményeinek csökkenését tapasztalták ritonavir kiegészítő kezelés hatására olyan betegeknél, akik már előzőleg extenzív előkezelést kaptak nukleozid analógokkal, valamint, akik CD4-sejtszáma ≤ 100 sejt/ μ l volt. A kiindulási értéktől számított átlagos eltérés 16 hét után a ritonavirral kezelt csoportban a HIV RNS szint esetében $-0,79 \log_{10}$ volt (a maximális csökkenés középértéke: $1,29 \log_{10}$), míg a kontrollcsoportban $-0,01 \log_{10}$. A leggyakrabban használt nukleozidok ebben a tanulmányban a zidovudin, sztavudin, didanozin és zalcitabin voltak.

Egy 1996-ban befejezett, előző antiretrovirális terápiában nem részesült, kevésbé előrehaladott állapotú HIV-1 fertőzött betegeknél (CD4 200–500 sejt/ μ l) végzett vizsgálat során a ritonavir zidovudinnal való kombinációban vagy anélkül lecsökkentette a vírusterhelést a plazmában és megnövelte a CD4 sejtszámot. A HIV RNS szintek átlagos eltérése a kiindulási értéktől 48 hét után $-0,88 \log_{10}$ volt a ritonavir csoportban, $-0,66 \log_{10}$ a ritonavir+zidovudin csoportban, illetve $-0,42 \log_{10}$ a zidovudin csoportban.

Szükséges a ritonavir terápia menetének vírusterhelés-meghatározással való értékelése, mivel fennáll a rezisztencia fellépésének kockázata, amint a 4.1 pontban (Terápiás javallatok) szerepel.

Alkalmazás gyermekeknél

Egy 1998-ban befejezett nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során HIV-fertőzött, klinikailag stabil állapotban lévő gyermekeknél az RNS szintek szignifikáns javulását ($p=0,03$) észlelték egy hármas kombinációval (ritonavir, zidovudin és lamivudin) végzett, 48 hetes kezelést követően.

Egy 2003-ban befejeződött vizsgálat során ötven, HIV-1 vírussal fertőzött, proteázgátlóval és lamivudinnal korábban még nem kezelt, 4 hetes–2 éves gyermeket kezeltek naponta 2×350 – 450 mg/m^2 dózisban adagolt ritonavir, $3 \times 160 \text{ mg/m}^2$ zidovudin és $2 \times 4 \text{ mg/ttkg}$ lamivudin kombinációjával. Az *intent-to-treat* elemzés szerint 16, illetve 104 hetes kezelés után a betegek 72%-ában, illetve 36%-ában sikerült ≤ 400 kópia/ml szintre csökkenteni a HIV-1 RNS plazmakoncentrációját. A terápiás hatás mértéke adagolási sémától és a betegek életkorától függetlenül hasonló volt.

Egy 2000-ben befejezett vizsgálatban 76, HIV-1-fertőzött, 6 hónapos–12 éves korú, proteázgátlóval korábban még nem kezelt és lamivudinnal és/vagy sztavudinnal korábban még nem kezelt gyermek kapott 12 óránként 350 mg/m^2 vagy 450 mg/m^2 ritonavirt lamivudinnal és sztavudinnal együtt. Az „*intent-to-treat*” analízisekben a 350 mg/m^2 -es dóziscsoportba tartozó betegek 50%-a, és a 450 mg/m^2 -es dóziscsoportba tartozó betegek 57%-a ért el a 48. héten ≤ 400 kópia/ml-es plazma HIV-1-RNS csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ritonavirnak nincs parenterálisan alkalmazható formája, ezért a felszívódás mértéke és az abszolút biohasznosulása nem meghatározott. A ritonavir farmakokinetikáját nem-éhgymorú HIV pozitív önkéntes felnőttekben többszöri adagolás mellett vizsgálták. Többszöri dózis alkalmazásánál a látszólagos clearance (Cl/F) idő- és dóziszfüggő növekedése miatt a ritonavir akkumulációja kissé alacsonyabb, mint ahogy azt az egyszeri dóziszból számolták. Bár a ritonavir minimális koncentrációja idővel csökkenést mutatott, valószínűleg az enzimindukció miatt, a második hét végére stabilizálódott. A maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő ($T_{\max}$) a dózisok növelése mellett is állandóan 4 óra marad. A vese-clearance átlagosan $0,1 \text{ l/óránál}$ kisebb volt, és viszonylagos állandóságot mutatott az egész dózistartományban.

Az alábbi táblázat a különböző adagolási sémák alapján végzett ritonavir-monoterápia során megfigyelt farmakokinetikai paramétereket összegezi. A ritonavir plazmakoncentrációja 100 mg dózisú tabletta egyszeri, nem éhgymorra történő adását követően a 100 mg lágy zselatin kapszula adása utánihoz hasonló.

7. táblázat: Ritonavir adagolási rend

	$1 \times 100 \text{ mg/nap}$	$2 \times 100 \text{ mg/nap}^1$	$1 \times 200 \text{ mg/nap}$	$2 \times 200 \text{ mg/nap}$	$2 \times 600 \text{ mg/nap}$
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
AUC_{12} vagy 24 ($\mu\text{g} \times \text{óra/ml}$)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (óra)	~5	~5	~4	~8	~3–5
Cl/F (l/óra)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹ A megadott értékek geometriai átlagok. Megjegyzés: A ritonavirt (mindegyik feltüntetett adagolási séma esetében) étkezés után adagolták.

A táplálék hatása a szájon át adott ritonavir felszívódására

A táplálék kissé csökkenti a ritonavir tabletta biohasznosulását. Egyetlen, 100 mg -os adag ritonavir tabletta közepes zsírtartalmú étellel (857 kcal , a kalória 31%-a zsír eredetű) vagy magas zsírtartalmú étellel (907 kcal , a kalória 52%-a zsír eredetű) történő adása a ritonavir AUC- és $C_{\max}$ -értékének átlagosan 20-23%-os csökkenésével járt.

Eloszlás

A ritonavir látszólagos megoszlási térfogata (V_B/F) kb, 20-40 l egyetlen 600 mg-os dózis után. A ritonavir fehérjekötődése humán plazmában kb. 98-99%-os és 1,0-100 µg/ml koncentráció felett a plazma fehérjekötődése konstans. A ritonavir hasonló affinitással kötődik mind a humán alfa 1-savas glycoproteinhez (AAD), mind a humán szérumalbuminhoz (HSA).

A szöveti eloszlást vizsgáló kísérleteket patkányokban ^{14}C -gyel jelzett ritonavirral végezték, amelyek során igazolódott, hogy a legnagyobb gyógyszer-koncentráció a májban, mellékvesékben, hasnyálmirigyben, vesékben és pajzsmirigyben alakult ki. A patkány nyirokcsomóban vizsgált szövet/plazma arány kb. 1-es értéke azt mutatja, hogy a ritonavir bejut a nyirokszövetekbe. Az agyba a ritonavir minimális mértékben jut be.

Biotranszformáció

A ritonavirt jelentős mértékben a máj citokrom- P450 enzimrendszere metabolizálja, elsősorban a CYP3A4 izoenzim, kisebb százalékban a CYP2D6 izoenzim. Állatkísérletek, valamint humán hepatikus mikroszómákkal végzett *in vitro* kísérletek igazolták, hogy a ritonavir elsősorban oxidatív metabolizmuson megy át. Emberekben négyféle ritonavir metabolitot azonosítottak. A legjelentősebb az izopropiltiazol oxidációs metabolit (M-2), amelynek vírusölő hatása hasonlít az alapvegyület hatásához. Azonban, az M-2 metabolit AUC értéke kb. 3%-a volt az alapvegyület AUC-értékének.

Kimutatták, hogy a ritonavir más kis dózisban is nagymértékben befolyásolja más proteázgátlók (és egyéb, nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált gyógyszerek) farmakokinetikáját. Hasonlóképpen, más proteázgátlók is befolyásolhatják a ritonavir farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Izotóppal jelzett ritonavir eliminációja humán vizsgálatok szerint elsősorban a hepatobiliaris rendszeren keresztül történik; a radioaktivitás kb. 86%-át a székletből nyerték vissza, amelynek egy része feltehetően a fel nem szívódott ritonavirból származott. Az elvégzett kísérletek alapján megállapítható, hogy a ritonavir elsősorban nem a vesén át választódik ki, amit az állatkísérletek is bizonyítanak.

Különleges betegcsoportok

A ritonavir férfiakban, ill. nőkben meghatározott AUC-, illetve $C_{\max}$ -értékei között nincs klinikai szempontból számottevő különbség. A ritonavir farmakokinetikai paraméterei és a testtömeg, valamint a zsírtartalom között nem igazoltak statisztikailag szignifikáns összefüggést. Azoknál az 50-70 éves betegeknél, akiket lopinavirral kombinációban adott 100 mg ritonavirral kezeltek, vagy akik a ritonavirt nagyobb dózisban, más proteázgátlók nélkül szedték, a ritonavir plazma-expozíció mértéke hasonló a fiatalabb felnőtteknél megfigyelthez.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A ritonavirt ismételten, egészséges önkénteseknek 2×500 mg/nap, illetve enyhe-közepesen súlyos (Child-Pugh A és B stádiumú) májkárosodásban szenvedőknek 2×400 mg/nap dózisban adagolva a ritonavir-expozíció mértéke – dózisnormalizálás után – nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegeken nem tanulmányozták a ritonavir farmakokinetikai paramétereit. Mindazonáltal, a ritonavir elhanyagolható mértékű renális clearance-ét szem előtt tartva, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem várható az egésztest-clearance változása.

Gyermekek

Az egyensúlyi állapot farmakokinetikáját értékelték 2 évesnél idősebb, HIV fertőzött gyermekeknél. A betegeknél naponta két alkalommal, 250 mg/m^2 -tól – 400 mg/m^2 -ig terjedő dózist adtak. A

gyermekek kezelésekor a két alkalommal, 350-től 400 mg/m² mennyiségben alkalmazott ritonavir kezelés során mért koncentráció összevethető volt a felnőttek naponta kétszeri, 600 mg (kb, 330 mg/m²) mennyiséggel történt kezelése során kapott értékekkel. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva 2 évesnél idősebb gyermekekben 1,5–1,7-szer gyorsabb volt a ritonavir orális clearance-ének (CL/F/m²), mint felnőttekben.

A ritonavir egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit 2 évesnél fiatalabb, naponta 2×350–450 mg/m² ritonavirrel kezelt gyermekeken tanulmányozták. A mért ritonavir koncentrációértékek széles tartományban szórta és valamivel alacsonyabbak voltak a 2×600 mg/nap (átlagosan napi 330 mg/m²) ritonavirrel kezelt felnőttek esetében mért értékeknél. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva a ritonavir orális clearance-ének (CL/F/m²) életkorfüggő csökkenését mutatták ki. Ennek medián mértéke 3 hónaposnál fiatalabb csecsemők csoportjában 9,0 l/óra/m², 3-6 hónapos csecsemők esetében 7,8 l/óra/m², míg 6-24 hónaposak körében 4,4 l/óra/m² volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokban végzett ismételt dózis-toxicitás vizsgálatok a legfontosabb célszervekként a májat, retinát, pajzsmirigyet és a vesét határozták meg. A májban észlelt elváltozások érintették a hepatocelluláris, biliaris és a phagocytá elemeket is a májenzimek ezzel együttjáró emelkedésével. Retinalis pigment epithelium hyperplasiát (RPE-t) és károsodást észleltek a ritonavirral rágsálókon végzett összes vizsgálat során, de nem tapasztalták ugyanezt kutyákban. Ultrastrukturális bizonyítékok arra engednek következtetni, hogy ezen retinalis elváltozások másodlagosak a phospholipidosis mellett. Azonban, humán klinikai vizsgálatok nem bizonyítottak hasonló, gyógyszer-indukálta szemelváltozásokat. A pajzsmirigy elváltozások állatkísérletekben reverzibilisnek bizonyultak a gyógyszer alkalmazásának megszakítása után. Humán klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki klinikailag jelentős elváltozást a pajzsmirigy-funkciók vizsgálatában. Veseelváltozásokat (köztük tubularis degenerációt, krónikus gyulladást és proteinuriát) észleltek patkányokban, amelyeket fajspecifikus spontán betegségnek gondolnak. Klinikailag jelentős vese-rendellenességeket klinikai vizsgálatok során nem észleltek.

A patkányokon észlelt fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, a magzatok testtömegének csökkenése, a csontosodás késése, zsigeri elváltozások – köztük a here késői leszállása) elsősorban az anyaállat számára toxikus dózisok alkalmazásakor lépett fel. Nyúlban a fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, az utódok számának csökkenése, a magzati testtömeg csökkenése) az anyaállatok számára toxikus dózisok adása során jelentkezett.

A ritonavir nem bizonyult mutagénnek, illetve clastogennek egy sor *in vitro* és *in vivo* eljárás során, beleértve az Ames bakteriológiai reverz mutációs vizsgálatot (amelynek során *S. typhimuriumot* és *E. colit* használtak), az egérlymphoma-eljárást, az egérsejt-micronucleus-vizsgálatot és a kromoszómaaberráció-vizsgálatot humán lymphocytákban.

Ritonavirrel kezelt egereken és patkányokon végzett hosszú időtartamú karcinogenitási vizsgálatokban tumorképző potenciált mutattak ki e fajok esetében, de ezeket nem tekintik relevánsnak humán vonatkozásban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta:

Kopovidon
Szorbitán-laurát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-klorid
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogolok
Hidroxipropil-cellulóz
Talkum
Sárga vas-oxid (E172)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

HDPE tartály: felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nedvességmegkötő betétet tartalmazó, csavaros polipropilén kupakkal és indukciós alumínium védőfóliával ellátott HDPE tartály.

Kiszerelések: 30, 90, 100 db filmtabletta és 90 (3 × 30 darabos üveg) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

30 és 90 tablettá OPA/Alu/PVC-Alu buboréksomagolásban.

30 × 1 és 90 × 1 tablettá adagonként perforált OPA/Alu/PVC-Alu buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1.
2900 Komárom
MAGYARORSZÁG

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Höhe,
Hessen, 61352,
NÉMETORSZÁG

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, lásd a 4.2. pontot).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HDPE TARTÁLY DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatris 100 mg filmdoboz
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavirt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalmú. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 darab filmdoboz
90 darab filmdoboz
100 darab filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A gyógyszert étkezés közben kell bevenni.
A filmdobozt egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti üvegben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1242/001 30 db filmdoboz
EU/1/17/1242/002 90 db filmdoboz
EU/1/17/1242/003 100 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ritonavir Viartis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatris 100 mg filmdoboz
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavirt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalmú. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 darab filmdoboz
90 darab filmdoboz
100 darab filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.
A gyógyszert étkezés közben kell bevenni.
A filmdobozt egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1242/001 30 db filmtabletta
EU/1/17/1242/002 90 db filmtabletta
EU/1/17/1242/003 100 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ritonavir Viatis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLYOKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatris 100 mg filmtabletta
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavirt tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalom – további információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 üvegben 30 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A gyógyszert étkezés közben kell bevenni.

A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti üvegben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1242/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ritonavir Viatis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÜVEGCÍMKÉJE (BLUE BOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatrix 100 mg filmdoboz
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavirt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalom – további információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 db filmdoboz. Gyűjtőcsomagolás összetevője külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A gyógyszert étkezés közben kell bevenni.

A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

Felbontás dátuma: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti üvegben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1242/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatris 100 mg filmdoboz
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavirt tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalom – további információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz
90 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz (egységadag)
90 × 1 filmdoboz (egységadag)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.
A gyógyszert étkezés közben kell bevenni.
A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad összerágni, eltörni vagy összezúzni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1242/005 30 filmtabletta
EU/1/17/1242/006 90 filmtabletta
EU/1/17/1242/007 30 × 1 filmtabletta (egységadagos)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 filmtabletta (egységadagos)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ritonavir Viatis

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ritonavir Viatris 100 mg filmdoboz
ritonavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatris Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználók számára

Ritonavir Viatris 100 mg filmtabletta

ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ritonavir Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Ritonavir Viatris-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Ritonavir Viatris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ritonavir Viatris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ritonavir Viatris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ritonavir Viatris hatóanyaga a ritonavir. A ritonavir a humán immundeficiencia vírus (HIV) proteáz enzimjének gátlására szolgáló gyógyszer. A ritonavir más HIV-ellenes gyógyszerekkel (antiretrovirális gyógyszerekkel) kombinációban írják fel. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy mely gyógyszerkombináció a legmegfelelőbb az Ön számára.

A Ritonavir Viatris-t az AIDS-t okozó HIV vírussal fertőzött, kétéves vagy idősebb gyermekek és felnőttek szedik.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Ritonavir Viatris-t szedni

Ne szedje a Ritonavir Viatris-t

- ha allergiás a ritonavir hatóanyagra vagy a készítmény egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májbetegségben szenved.
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (széles körben használatosak allergiás tünetek kezelésére; ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók lehetnek);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (szívritmuszavarok kezelésére);
 - dihidroergotamin, ergotamin (migrénes fejfájás kezelésére);
 - ergonovin, metilergonovin (szülést vagy abortuszt követő túlzott vérzés elállítására alkalmazzák);
 - klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, triazolám vagy szájon át szedett midazolám (amelyeket az alvás segítésére és/vagy a szorongás csökkentésére adnak);
 - klozapin, pimozid (amelyeket a kóros gondolatok és érzések kezelésére adnak);
 - kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris zavar és súlyos depresszió kezelésére);
 - lurazidon (depresszió kezelésére);
 - ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);

- petidin, propoxifen (fájdalom enyhítésére);
- cizaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);
- rifabutin (bizonyos fertőzések megelőzésére/kezelésére)*;
- vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére használatos)*;
- szimvasztatin, lovasztatin (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- lomitapid (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- alfuzozin (jóindulatú prosztatamegnagyobbodás (BPH) kezelésére);
- fuzidinsav (bakteriális fertőzések kezelésére);
- szildenafil, ha Ön egy, a tüdő artériás magasvérnyomásának (pulmonális artériás hipertónia) nevezett tüdőbetegségben szenved, amely légzési nehézséget okoz. Azok a betegek, akik nem szenvednek ilyen betegségben, orvosi felügyelet mellett szedhetik a szildenafil impotencia (merevedési zavarok [erektilis diszfunkció] kezelésére (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Ritonavir Viatris” pontot));
- avanafil vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- kolchicin (köszvény kezelésére), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Ritonavir Viatris” pontot);
- lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*-ot) tartalmazó készítmények, mert ezek meggátolhatják, hogy a ritonavir megfelelően fejtse ki a hatását. A lyukaslevelű orbáncfűvet gyakran használják fel olyan gyógynövény-készítményekben, amelyek vény nélkül kaphatók.

*Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön szedhet rifabutint és/vagy vorikonazolt hatásfokozó (kis) adagú ritonavirral, de a ritonavir teljes adagban nem szedhető együtt ezzel a két gyógyszerrel.

Ha Ön jelenleg bármely fent említett gyógyszert szedi, kérdezze meg kezelőorvosát a más gyógyszer szedésére való áttéréstől a Ritonavir Viatris alkalmazása alatti időre.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Ritonavir Viatris” pontot, amely különleges figyelmet igénylő gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazásról nyújt tájékoztatást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ritonavir Viatris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fontos információk

- Ha a Ritonavir Viatris-t más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt szedi, fontos, hogy az e gyógyszerekhez mellékelt betegtájékoztatókat is figyelmesen elolvassa. Ezekben a betegtájékoztatókban további információk lehetnek azokra a helyzetekre vonatkozóan, amikor a ritonavir alkalmazását kerülni kell. Ha a Ritonavir Viatris-nal (ritonavirral) vagy a többi felírt készítménnyel kapcsolatban bármilyen további kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A ritonavir nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-et.
- A ritonavirt szedő betegeknél szintén kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel szövődő fertőző betegségek és más kórképek. Ezért fontos, hogy Ön a Ritonavir Viatris szedésének időtartama alatt kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alább említett állapotok fennállnak, vagy korábban fennálltak önnél:

- **Májbetegség** a kórtörténetben.
- **Hepatitisz B vagy C** (B vagy C típusú járványos májgyulladás), amelyet retrovirusellenes gyógyszerek kombinációjával kezelnek, mert a májra gyakorolt hatások miatt Ön a súlyos és esetlegesen életveszélyes reakciók fokozottabb kockázatának van kitéve. Rendszeres vérvizsgálatra lehet szükség annak megállapítására, hogy a máj megfelelően működik-e.
- **Öröklött vérzékenység (hemofília)**, mert az ilyen típusú gyógyszert (proteázgátlókat) szedő hemofiliás betegek körében fokozott vérzékenységről számoltak be. A jelenség oka nem

ismeretes. Önnek további véralvadást elősegítő gyógyszerre (VIII. faktorra) lehet szüksége bármilyen vérzés megállítása érdekében.

- **Merevedési zavar (erektilis diszfunkció), mivel a merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek alacsony vérnyomást és elhúzódó merevedést idézhetnek elő.**
- **Cukorbetegség,** mert egyes proteázgátlót szedő betegeknél megnövekedett vércukorszintről és a cukorbetegség rosszabbodásáról vagy kialakulásáról számoltak be.
- **Vesebetegség,** mert lehet, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell egyéb gyógyszereinek (például a proteáz-gátlóknak) adagolását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

- Ha nem javuló (tartós) **hasmenése vagy hányása** van, mert ez csökkentheti az Ön által szedett gyógyszerek hatásosságát.
- **Hányinger, hányás** vagy **gyomorfájdalom**, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek. Egyes ritonavirt szedő betegeknél súlyos hasnyálmirigy-problémák alakulhatnak ki. Beszéljen kezelőorvosával a lehető leghamarabb, ha ez vonatkozik Önre.
- **Fertőzés tünetei** – azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes előre haladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző tünetek léphetnek fel, akkor is, ha nem voltak tudatában e betegségüknek. Úgy tartják, hogy e tünetek azért alakulnak ki, mert a test immunválasza javul és segíti a szervezetet e fertőzések leküzdésében.
Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalom** (főként a csípőben, a térdben és a vállban), illetve mozgási nehézség esetén értesítse kezelőorvosát, mert ez egy, a csontot elpusztító betegség (oszteonekrózis) tünete lehet. Egyes betegeknél, akik többféle antiretrovirális gyógyszert szednek, kialakulhat ez a betegség.
- **Izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy gyengeség,** különösen proteázgátlókat és nukleozid-analógokat magában foglaló antiretrovirális kezeléssel összefüggésben. Ritkán ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (lásd 4 pont – „Lehetséges mellékhatások”).
- **Szédülés, kábaság, ájulás vagy szívritmuszavar.** A ritonavirt szedő betegek egy részénél elváltozások észlelhetők az elektrokardiogramon (EKG-n). Szóljon kezelőorvosának, ha szívbetege vagy szívinger-vezetési zavara van.
- Ha bármely más egészségügyi jellegű aggálya/problémája van, beszéljen kezelőorvosával amilyen hamar csak tud.

Gyermekek és serdülők

A Ritonavir Viatris 2 éves kor alatti gyermekek számára nem javallt.

Egyéb gyógyszerek és a Ritonavir Viatris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető ritonavirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Ritonavir Viatris-t” címszó alatt. Vannak olyan egyéb gyógyszerek, melyek csak bizonyos, az alábbiakban ismertetett körülmények között használhatók.

Az alábbi figyelmeztetések olyan esetekre vonatkoznak, amikor a Ritonavir Viatris filmtablettát teljes adagban szedik. Mindazonáltal e figyelmeztetések akkor is érvényesek lehetnek, ha a Ritonavir Viatris-t alacsonyabb (hatásnövelő) adagokban alkalmazzák más gyógyszerekkel együtt.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mert fokozott óvatosság válhat szükségessé.

- **szildenafil vagy tadalafil** impotencia (merevedési zavarok avagy erektilis diszfunkció) kezelésére. Az alacsony vérnyomás és az elhúzódó merevedés elkerülése érdekében csökkentenie kell e gyógyszerek adagját és/vagy az adagolás gyakoriságát. Nem szedhet Ritonavir Viatris-t sildenafillel, ha tüdő artériás magasvérnyomásban (pulmonális artériás hipertóniában) szenved (lásd 2. pont - **Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd a Ritonavir Viatris-t szedni**). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a tüdőverőérben lévő magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) miatt tadalafilt szed.
- **Kolchicin** (köszvény ellen), mivel a ritonavir emelheti e gyógyszer vérszintjét. Nem szedheti a ritonavirt kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még feljebb a „**Ne alkalmazza a Ritonavir Viatris-t**” pontot).
- **Digoxin** (szívgyógyszer). A szívproblémák elkerülése érdekében kezelőorvosának esetleg módosítania kell a digoxin adagját és rendszeres megfigyelés alatt kell tartania Önt a digoxin és a Ritonavir Viatris szedése során.
- Etinil-ösztradiolt tartalmazó **hormonális fogamzásgátlók**, mert a ritonavir csökkentheti e gyógyszerek hatásosságát. Ajánlatos helyettük a gumióvszer vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. Az ilyen típusú hormonális fogamzásgátló ritonavirral történő egyidejű alkalmazása esetén rendszertelen havivérzést is észlelhet.
- **Atorvasztatin és roszuvasztatin** (a vér magas koleszterinszintjének csökkentésére), mert a Ritonavir növelheti e gyógyszerek vérszintjét. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bármilyen koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szed a ritonavirral (lásd fentebb a „**Ne alkalmazza a Ritonavir Viatris-t**” című részt).
- **Szteroidok** (pl. dexametazon, flutikazon-propionát, prednizolon, triamcinolon), mert a Ritonavir fokozhatja e gyógyszerek vérszintjét, ami Cushing-szindrómához („holdvilágarc” kialakulásához) és a kortizol hormon csökkent termeléséhez vezethet. Kezelőorvosa esetleg csökkenteni kívánja a szteroid adagját, illetve szorosabb megfigyelés alatt tartani az Önnél kialakuló mellékhatásokat.
- **Trazodon** (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel ritonavirral való egyidejű alkalmazás esetén nemkívánatos hatások, mint hányinger, szédülés, alacsony vérnyomás és ájulás fordulhat elő.
- **Rifampicin** (tuberkulózis elleni gyógyszer) és **szakvinavir** (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel ritonavirral történő egyidejű alkalmazás esetén súlyos májkárosodás fordulhat elő.
- **Boszentán, riociguat** (pulmonális artériás hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel a ritonavir fokozhatja e gyógyszer vérszintjét.

Vannak gyógyszerek, amelyek esetleg nem szedhetők ritonavirral, mert hatásaik egyidejű alkalmazás mellett növekedhetnek vagy csökkenhetnek. Egyes esetekben kezelőorvosának bizonyos teszteket kell végeznie, változtatnia az adagot, illetve rendszeresen követnie az Ön állapotát. Ezért kell Önnek tájékoztatnia kezelőorvosát bármilyen gyógyszer szedéséről, beleértve azokat is, amiket saját maga vásárol, köztük a gyógynövény-készítményeket is. Különösen fontos az alábbi gyógyszerek szedéséről való tájékoztatás:

- amfetamin, illetve amfetaminszármazékok;
- antibiotikumok (pl. eritromicin, klaritromicin);
- daganatellenes gyógyszerek (pl. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dazatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkrisztin, vinblasztin);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztamatinib);
- véralvadásgátlók (pl. dabigatrán etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxár, warfarin);
- depresszióellenes gyógyszerek (pl. amitriptilin, dezipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itrakonazol);
- antihisztaminok (pl. loratidin, fexofenadin);

- antiretrovirális gyógyszerek, köztük HIV-proteázgátlók (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, szakvinavir, tipranavir) és nem nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) és más gyógyszerek (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- krónikus hepatitisz C (HCV) vírusfertőzésben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer (pl. glecaprevir/pibrentasvir és szimeprevir);
- szorongás elleni gyógyszer (buspiron);
- asztma ellenes gyógyszer (teofillin, szalmeterol);
- atovakon, amelyet a tüdőgyulladás egy bizonyos típusának és maláriának a kezelésére alkalmaznak;
- buprenorfin, amelyet krónikus fájdalom kezelésére használnak;
- bupropion, amelyet a dohányzásról való leszokás elősegítésére használnak;
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenitoin);
- szívgyógyszerek (pl. dizopiramid, mexiletin és kalciumcsatorna-gátlók, mint amilyen az amlodipin, a diltiazem és a nifedipin);
- immunrendszer működését elnyomó gyógyszerek (pl. ciklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotiroxin (pajzsmirigyproblémák kezelésére alkalmazzák)
- morfin és morfinszerű gyógyszerek súlyos fájdalmak kezelésére (pl. metadon, fentanil);
- altatók (pl. alprazolám, zolpidem) az injekciós formában alkalmazott midazolámmal együtt;
- erős hatású nyugtatók (trankvillánsok) (pl. haloperidol, riszperidon, tioridazin);
- köszvény kezelésére szolgáló kolchicin.

Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető ritonavirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Ritonavir Viatris-t” címszó alatt.

A Ritonavir Viatris egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Ritonavir Viatris filmtablettát étkezés közben kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nagy mennyiségű információ áll rendelkezésre a ritonavir (a Ritonavir Viatris hatóanyaga) terhesség alatti alkalmazásáról. Általában a terhes nők a terhesség első három hónapját követően kaptak kis (hatásnövelő) adagú ritonavirt más proteázgátlókkal együtt. A ritonavir az átlagnépességgel összehasonlításban nem fokozta veleszületett rendellenességek kialakulásának kockázatát.

A szoptatás nem javasolt a HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ritonavir Viatris szédülést okozhat. Ha ez előfordul Önnél, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A Ritonavir Viatris nátriumot tartalmaz.

A készítmény minden egyes adagban 87,75 mg nátriumot tartalmaz, amia WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 4,4%-val egyenértékű felnőtteknél. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, amennyiben napi 5 vagy több tablettát kell szednie hosszabb ideig, különösen akkor, ha alacsony só (nátrium) tartalmú diétát kell követnie.

3. Hogyan kell szedni a Ritonavir Viatris-t?

A Ritonavir Viatris-t mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A készítményt szájon át, naponta egyszer vagy kétszer táplálékkal együtt kell bevenni.

Fontos, hogy a Ritonavir Viatris filmtablettát egészben, összerágás, félbetörés vagy összetörés nélkül nyelje le!

A Ritonavir Viatris ajánlott adagolása:

- ha a Ritonavir Viatris-t más HIV-ellenes készítmény hatásának növelésére alkalmazzák, a szokásos adag felnőtteknek 1–2 filmtabletta naponta egyszer vagy kétszer. Részletesebb adagolási útmutató, beleértve gyermekek részére szólót is, a Ritonavir Viatris-nal való kombinációban adott HIV-ellenes gyógyszerek Betegtájékoztatójában található.
- ha kezelőorvosa teljes adagot ír fel, felnőttek esetében a kezelést reggel 3 tablettá, majd 12 óra múlva ismét 3 tablettá bevételével lehet elkezdni és az adagot fokozatosan, legfeljebb 14 nap alatt lehet a teljes, napi kétszer 6 tablettá adagra (naponta összesen 1200 mg-ra) emelni. Gyermekek (2–12 év) esetében ennél kisebb adaggal kell kezdeni, majd fokozatosan emelni a testtömegüknek megfelelő legnagyobb adagig.

Kezelőorvosától kérhet tanácsot az alkalmazandó adagot illetően.

A gyógyszer más formái megfelelőbbek lehetnek olyan gyermekek számára, akiknek nehezebb esik a tabletták lenyelése.

A Ritonavir Viatris-t naponta kell szedni a HIV kontrollálása érdekében, függetlenül attól, hogy Ön mennyivel jobban érzi magát. Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Ritonavir Viatris utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Hasmenés esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy külön megfigyelés szükséges.

Mindig legyen Önnél elegendő Ritonavir Viatris, hogy ne fogyjon el váratlanul a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba megy, bizonyosodjék meg arról, hogy van elég Ritonavir Viatris Önnél addig, amíg újabbat tud beszerezni.

Ha az előírtnál több Ritonavir Viatris-t vett be

Zsibbadás, bizsergő, tűszúrászerű érzés fordulhat elő, ha túl sok ritonavirt vett be. Ha észreveszi, hogy több Ritonavir Viatris-t vett be, mint amennyi szükséges, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályával.

Ha elfelejtette bevenni a Ritonavir Viatris-t

Ha elfeledkezett egy adag bevételéről, pótolja az elmaradt adagot, amint csak lehet. Ha már közel van a következő adag bevételének időpontja, vegye be azt. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Ritonavir Viatris szedését

Akkor se hagyja abba a Ritonavir Viatris szedését a kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül, ha jól érzi magát. A Ritonavir Viatris utasítások szerinti szedése biztosítja az Ön számára a legjobb esélyt arra, hogy késleltetni lehessen a gyógyszerrel szembeni ellenállóképesség (rezisztencia) kialakulását.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így a ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A ritonavir mellékhatásai más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt alkalmazva a többi gyógyszertől is függenek.

Ezért fontos, hogy az ezekhez a gyógyszerekhez mellékelt Betegtájékoztató mellékhatásokról szóló részét is figyelmesen elolvassa.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- | | |
|-------------------------------------|--|
| - felhasi és alhasi fájdalom | - bizsergő érzés vagy zsibbadtság a |
| - hányás | kezekben, lábokban, illetve ajkak körül és a |
| - hasmenés (súlyos is lehet) | szájban |
| - hányinger (nausea) | - gyengeség/fáradtságérzet |
| - kipirulás, kimelegedés | - rossz szájíz |
| - fejfájás | - idegek károsodása, ami gyengeséget és |
| - szédülés | fájdalmat okozhat |
| - torokfájás | - viszketés |
| - köhögés | - bőrkiütés |
| - gyomorrontás vagy emésztési zavar | - ízületi fájdalom és hátfájás |

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- | | |
|---|---|
| - allergiás reakciók, köztük bőrkiütések | - étvágycsökkenés |
| (amelyek pirosak, kiemelkedők, viszketők | - szájüregi fekélyek |
| lehetnek), a bőr és egyéb szövetek súlyos | - izomfájdalom, (fájdalom), érzékenység |
| mértékű duzzanata | vagy gyengeség |
| - álmatlanság | - láz |
| - szorongás | - testtömegcsökkenés |
| - koleszterinszint emelkedése | - laboratóriumi vizsgálatok eredményei: a |
| - trigliceridszint emelkedése | vérvizsgálati (köztük a vérkémia és a |
| - köszvény | vérkép) eredmények változásai |
| - gyomorvérzés | - zavartság |
| - májgyulladás, a bőr és a szemfehérje | - figyelemzavar |
| besárgulása | - ájulás |
| - gyakori vizeletürítés | - homályos látás |
| - csökkent vesefunkció | - a kezek és a lábak megduzzadása |
| - görcsroham | - magas vérnyomás |
| - vérlemezkeszám csökkenés | - alacsony vérnyomás és felkeléskor |
| - szomjúság (kiszáradás) | ájulásérzés |
| - erős menstruációs vérzés | - a kezek és a lábak hidegérzése |
| - bélgázosság | - pattanásos bőr |

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- | | |
|-----------------|--------------------|
| - szívroham | - veseelégtelenség |
| - cukorbetegség | |

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis)
- súlyos allergiás reakció
- magas vércukorszint

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha hányingere van, hány vagy gyomorfájdalmai vannak, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás jelei lehetnek. Mondja el kezelőorvosának, ha ízületi merevség, illetve ízületi fájdalom (főként a csípőben, a térdben és a vállban), valamint mozgási nehézség alakult ki, mert ezek egy csontpusztulással járó betegség (oszteonekrózis) jelei lehetnek. Lásd 2. pont – „**Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi a Ritonavir Viatris-t szedni**”.

A és B típusú hemofiliás (örökletes vérzékenységfajták) betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről ezen vagy más proteázgátlókkal végzett kezelés során. Ha ez Önnél előfordul, azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához.

Kóros májműködésre utaló laboratóriumi értékeket, májgyulladást (hepatitist) és ritkán sárgaságot észleltek ritonavirt szedő betegeknél. Néhány betegnek egyéb betegségei voltak, illetve más gyógyszereket szedtek. Májbetegség vagy májgyulladás esetén a májbetegség rosszabbodhat.

Izomfájdalomról, nyomásérzékenységről vagy gyengeségről számoltak be, különösen akkor, amikor a beteg koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedett retrovírusellenes (antiretrovirális) terápiával egyidejűleg, amely utóbbi proteázgátlókat és nukleozid-analógokat foglalt magában. Ritka esetben ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (izomszövet-pusztulás, szaknyelven rabdomiolízis fordult elő).

Amennyiben megmagyarázhatatlan vagy folytatódó izomfájdalom, nyomásérzékenység, gyengeség vagy görcsök alakulnak ki, hagyja abba a gyógyszer szedését, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát vagy menjen a legközelebbi kórház baleseti és sürgősségi részlegébe.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen allergiás reakcióra utaló tünetet tapasztal a Ritonavir Viatris bevitelét követően, mint amilyen a kiütés, a csalánkiütés vagy a légzési nehézségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, a baleseti és sürgősségi részleget, vagy, ha sürgős, kérjen azonnali orvosi segítséget.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ritonavir Viatris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

HDPE tartály: felbontás után 45 napon belül fel kell használni.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ritonavir Viatris?

- A készítmény hatóanyaga a ritonavir. Filmtablettánként 100 mg ritonavirt tartalmaz.
- A tabletták egyéb összetevői: kopovidon, szorbitán-laurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-klorid, nátrium-sztearil-fumarát (lásd 2. pontban 'Ritonavir Viatris nátriumot tartalmaz').
- A tablettabevonat összetevői: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogolok, hidroxipropil-cellulóz, talkum, sárga vas-oxid (E172), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, poliszorbát 80.

Milyen a Ritonavir Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ritonavir Viatris sárga színű, kapszula alakú, domború felületű, metszett élű filmtabletta, amelynek egyik oldalán „M163” mélynyomás látható, a másik oldala sima felületű.

A Ritonavir Viatris filmtabletta 30, 90 vagy 100 darab filmtablettát tartalmazó, csavaros kupakkal és indukciós alumínium védőfóliával ellátott műanyag tartályban vagy 90 darab filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (3 darab, egyenként 30 filmtablettát tartalmazó tartályban) kerül forgalomba. A tartály nedvességmegkötőt tartalmaz. Ne egye meg a nedvességmegkötőt.

30 vagy 90 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban, valamint 30 × 1, illetve 90 × 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írország

Gyártó

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom, H-2900
Magyarország

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

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

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

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 1272 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.