

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 87,75 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami v tvare kapsuly s rozmermi približne 19,1 mm x 10,2 mm, s vyrazeným označením „M163“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ritonavir je indikovaný ako liek na zlepšenie farmakokinetiky súbežne podávaných inhibítorov proteázy ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby u pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie 1 (HIV-1) (dospelí a deti vo veku 2 roky a staršie) (pozri časti 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ritonavir Viatris má predpisovať lekár so skúsenosťami v liečbe HIV infekcie.

Dávkovanie

Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými inhibítormi proteáz, je nevyhnutné si prečítať súhrn charakteristických vlastností (SPC) konkrétneho súčasne podávaného inhibítora proteáz.

Nasledujúce inhibítory HIV-1 proteáz boli schválené na použitie s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky pri uvedených dávkach.

Dospelí

Atazanavir 300 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne.

Lopinavir v jednom lieku s ritonavírom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg alebo 800 mg/200 mg.

Tipranavir 500 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 200 mg dvakrát denne (tipranavir s ritonavírom sa nemajú používať u pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou).

Darunavir 600 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART). U niektorých pacientov, ktorí boli liečení terapiou ART, sa môže použiť darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne. Pre ďalšie informácie o dávkovaní jedenkrát denne u pacientov, ktorí boli liečení terapiou ART pozri SPC pre darunavir.

Darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí neboli liečení terapiou ART.

Deti a dospievajúci

Ritonavir sa odporúča deťom vo veku 2 rokov a starším. Ďalšie odporúčania pre dávku sú uvedené v SPC o iných inhibítoroch proteáz (PI) schválených pre súbežné podávanie s ritonavírom.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje preukázali, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Keďže ritonavir sa metabolizuje primárne v pečeni, je potrebná opatrnosť pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, v závislosti od špecifickosti inhibítora proteáz, s ktorým sa súbežne podáva. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však neočakáva zníženie celkového klírensu ritonaviru, pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný.

Porucha funkcie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať na zlepšenie farmakokinetiky pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.3). Neexistujú farmakokinetické štúdie u pacientov so stabilizovanou ťažkou poruchou funkcie pečene (Childov-Pughov stupeň C) bez dekompenzácie, preto je potrebná opatrnosť, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, nakoľko môže dochádzať k zvýšeniu hladín súbežne podávaného inhibítora proteázy. Osobitné odporúčania pre použitie ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie pečene závisia od súbežne podávaného inhibítora proteáz. Je potrebné zhodnotiť SPC súbežne podávaného inhibítora proteázy pre špecifické dávkovanie u týchto pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ritonaviru u detí vo veku do 2 rokov sa nestanovila. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2, ale nie je možné urobiť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Ritonavir Viatris sa podávajú perorálne a majú sa užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

Filmom obalené tablety Ritonavir Viatris sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ritonavir sa nesmie podávať pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene.

In vitro a *in vivo* štúdie ukázali, že ritonavir je silným inhibítorom biotransformácií sprostredkovaných CYP3A a CYP2D6. Schopnosť ritonaviru ovplyvňovať enzýmy môže závisieť od dávky (pozri časť 5.1). Nasledujúce lieky sú kontraindikované, keď sa podávajú s ritonavírom a pokiaľ nie je uvedené inak, kontraindikácia je založená na schopnosti ritonaviru inhibovať metabolizmus súbežne podávaného lieku, v dôsledku čoho dochádza k zvýšenej expozícii súbežne podávaného lieku a riziku klinicky významných nežiaducich udalostí.

Tabuľka 2. Lieky, ktoré sú kontraindikované, keď sa podávajú s ritonavírom

Lieky podľa skupín	Liek v rámci skupiny	Zdôvodnenie
Zvýšenie alebo zníženie hladín súbežne podávaných liekov		
Antagonisty α_1 -adrenoreceptorov	Alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii (pozri časť 4.5).
Analgetiká	Petidín, propoxyfén	Zvýšené koncentrácie norpetidínu a propoxyfénu v plazme. V dôsledku toho, zvýšené riziko vážnej respiračnej depresie alebo hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.
Antianginózne lieky	Ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	Neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.5).
	Venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín	Zvýšené koncentrácie amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, enkainidu, flekainidu, propafenónu, chinidínu v plazme. V dôsledku toho, zvýšené riziko arytmie alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.
Antibiotiká	Kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme.
Antihistaminiká	Astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadánu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko vážnych arytmií spôsobených týmito látkami.
Lieky proti dne	Kolchicín	Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antipsychotiká/ Neuroleptiká	Lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	Klozapín, pimozid	Zvýšené koncentrácie klozapínu a pimozidu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.
	Kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme môžu viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapiénom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námel'ové alkaloidy	Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Zvýšené koncentrácie námel'ových alkaloidov v plazme spôsobujúce akútnu námel'ovú toxicitu vrátane vazospazmu a ischémie.
Prokinetiká tráviaceho traktu	Cisaprid	Zvýšená koncentrácia cisapridu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko závažných arytmií spôsobených touto látkou.
Látky upravujúce lipidy		

Lieky podľa skupín	Liek v rámci skupiny	Zdôvodnenie
Inhibítory HMG Co-A reductázy	Lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; v dôsledku toho zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibítor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibítor PDE5	Avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikovaný, len ak sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. V dôsledku toho zvýšený potenciál nežiaducich udalostí spojených so sildenafilom (vrátane hypotenzie a synkopy). Súbežné podávanie sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou pozri v časti 4.4 a v časti 4.5.
	Vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
Sedatíva/hypnotiká	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam	Zvýšené koncentrácie klorazepátu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, perorálneho midazolamu a triazolamu v plazme. V dôsledku toho riziko výraznej sedácie a respiračnej depresie spôsobené týmito látkami. (Upozornenie na parenterálne podávaný midazolam, pozri časť 4.5).
Lieky znižujúce hladinu ritonaviru		
Rastlinný prípravok	Ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) z dôvodu rizika zníženia koncentrácií v plazme a zníženia klinických účinkov ritonaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Ritonavir sa používa ako liečivo na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými inhibítormi proteázy. Je potrebné detailne zvážiť všetky upozornenia a bezpečnostné opatrenia daného inhibítora proteázy a riadiť sa SPC daného inhibítora proteázy.

Ritonavir nelieči HIV-1 infekciu alebo AIDS. U pacientov, ktorí dostávajú ritonavir alebo akúkoľvek inú antiretrovirovú terapiu môže pokračovať vývoj oportúnnych infekcií a iných komplikácií HIV-1 infekcie. Preto majú pacienti zostať dôkladne sledovaní lekármi so skúsenosťami s liečbou pacientov s infekciami súvisiacimi s HIV.

Pacienti s koexistujúcimi ochoreniami

Pacienti s chronickou hnačkou alebo malabsorpciou

Pri výskyte hnačky sa odporúča pozornejšie sledovanie. Pomerne zvýšený výskyt hnačiek v priebehu liečby ritonavírom môže zhoršovať absorpciu a účinnosť (vplyvom zníženej compliance) ritonaviru alebo iných súbežne podávaných liekov. Závažné pretrvávajúce vracanie a/alebo hnačka spojené s použitím ritonaviru môže tiež zhoršiť funkciu obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

Hemofília

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánných kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe inhibítormi proteáz alebo liečba bola po prerušení znovu začatá. Predpokladá sa kauzálny vzťah, hoci mechanizmus účinku nie je objasnený. Pacienti s hemofiliou majú byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Pankreatitída

Pankreatitídu treba zvážiť, keď klinické príznaky (nauzea, vracanie, abdominálna bolesť) alebo abnormality laboratórnych hodnôt (ako sú zvýšené hodnoty lipázy a amylázy v sére) naznačujú, že môže ísť o pankreatitídu. Pacienti s týmito prejavmi alebo príznakmi musia byť vyšetrení a v prípade stanovenia diagnózy pankreatitídy musí byť liečba ritonavírom ukončená (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môžu vzniknúť v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (Combination Antiretroviral Therapy, CART) zápalové reakcie na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Zvyčajne sa takéto reakcie pozorujú počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov od začatia liečby CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie apneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Všetky zápalové symptómy sa majú vyhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Ochorenie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.2).

U pacientov schronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou liečbou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súbežnej antiretrovírusovej terapie hepatitídy B alebo C, preštudujte si, prosím, príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s už prítomnou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšený výskyt abnormalít funkcie pečene a majú byť monitorovaní v súlade so štandardným postupom. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Ochorenie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klirensu ritonaviru, pretože renálny klirens ritonaviru je zanedbateľný (pozri tiež časť 4.2).

Zlyhanie obličiek, poškodenie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) boli hlásené s použitím tenofovir-dizoproxilfumarátu (DF) v klinickej praxi (pozri časť 4.8).

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady

osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu

Preukázalo sa, že ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má ritonavir používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Interakcie s inými liekmi

Inhibítory HIV proteázy podávané súbežne s ritonavírom

Profily interakcií inhibítorov HIV proteázy, súbežne podávaných s nízkymi dávkami ritonaviru, závisia od konkrétneho súbežne podávaného inhibítora proteázy.

Mechanizmus a potenciálny mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií s inhibítormi proteázy, pozri časť 4.5. Prečítajte si aj SPC pre konkrétny posilňovaný inhibítor proteázy.

Tipranavir

Súbežné podávanie tipranaviru s 200 mg ritonaviru bolo spojené s hláseniami klinickej hepatitídy a hepatálnej dekompenzácie, v niektorých prípadoch fatálnych. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo hepatitídou C sa vyžaduje mimoriadna opatrnosť, keďže u týchto pacientov existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.

Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať, pretože by mohli zmeniť profil účinnosti tejto kombinácie.

Fosamprenavir

Súbežné podávanie fosamprenaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne nebolo klinicky hodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil tejto kombinácie, preto sa neodporúča.

Atazanavir

Súbežné podávanie atazanaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg jedenkrát denne nebolo klinicky hodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil atazanaviru (kardiologické príhody, hyperbilirubinémia), preto sa neodporúča. Len v prípade, že sa atazanavir s ritonavírom podávajú súbežne s efavirenzom, môže sa zväziť zvýšenie dávky ritonaviru na 200 mg jedenkrát denne. V tomto prípade je potrebné dôkladné klinické monitorovanie. Ďalšie informácie pozri v SPC pre atazanavir.

Iné, ne-antiretrovírusové lieky súbežne podávané s ritonavírom

Keď sa ritonavir používa ako antiretrovírusová látka, musia sa zväziť nasledujúce upozornenia a opatrenia. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky v hladinách 100 mg a 200 mg, nepredpokladá sa, že nasledujúce upozornenie a opatrenia budú tiež relevantné. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, musia sa zväziť všetky podrobnosti týkajúce sa upozornení a opatrení vzťahujúcich sa na konkrétny inhibítor proteázy, preto sa riadte SPC, časť 4.4, konkrétneho inhibítora proteázy, aby ste zistili, či sú nižšie uvedené informácie relevantné.

Inhibítory PDE5

Zvýšená pozornosť je potrebná, keď sa pacientom užívajúcim ritonavir predpisuje sildenafil alebo tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. Predpokladá sa, že súbežné podávanie ritonaviru s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie, čo môže spôsobiť vznik nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia a prolongovaná erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie avanafilu alebo vardenafilu

s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie sildenafilu a ritonavíru je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Inhibitory HMG-CoA reductázy, simvastatín a lovastatín, sú výrazne závislé od metabolizmu CYP3A, preto súbežné užívanie ritonavíru so simvastatínom alebo lovastatínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Súbežné užívanie ritonavíru a atorvastatínu, ktorý je v menšej miere metabolizovaný CYP3A, vyžaduje opatrnosť a majú sa zvážiť nižšie dávky. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa používajú s ritonavírom, ktorý sa podáva na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka, majú sa podávať najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a neočakávajú sa interakcie s ritonavírom. Keď je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Kolchicín

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavír (pozri časti 4.3. a 4.5).

Digoxín

Pacientom užívajúcim digoxín sa má ritonavír predpisovať so zvláštnou opatrnosťou, pretože pri súbežnom podávaní ritonavíru a digoxínu sa očakáva nárast hladín digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu sa môžu s časom znižovať (pozri časť 4.5).

Pacientom, ktorí už užívali digoxín pred začatím liečby ritonavírom, sa má dávka digoxínu znížiť na polovicu ich bežnej dávky a títo pacienti majú byť dôslednejšie sledovaní ako obvyčajne, počas niekoľkých týždňov po začatí súbežného podávania ritonavíru a digoxínu.

Pacientom, ktorí už užívali ritonavír pred začatím liečby digoxínom, sa má digoxín podávať postupne a s väčšou opatrnosťou ako zvyčajne. Hladiny digoxínu majú byť počas tohto obdobia monitorované intenzívnejšie ako obvyčajne a ak je to potrebné, má sa na základe klinických a elektrokardiografických nálezov a hladín digoxínu upraviť jeho dávka.

Etinylestradiol

Pri používaní ritonavíru v terapeutických alebo nízkych dávkach sa má zvážiť použitie bariérových alebo iných nehormonálnych antikoncepčných metód, pretože ritonavír pravdepodobne znižuje účinok a mení profil krvácania z maternice, keď sa súbežne podáva s kontraceptívami s obsahom estradiolu.

Glukokortikoidy

Neodporúča sa súbežné užívanie ritonavíru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov metabolizovaných CYP3A4, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Trazodón

Pacientom užívajúcim trazodón sa má ritonavír predpisovať so zvláštnou opatrnosťou. Trazodón je substrátom pre CYP3A4 a pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva zvýšenie hladín trazodónu. Nežiaduce reakcie, ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa boli hlásené z klinických štúdií, v ktorých sa pozorovali interakcie po podaní jednej dávky zdravým dobrovoľníkom (pozri časť 4.5).

Rivaroxaban

U pacientov užívajúcich rivaroxaban sa neodporúča užívať ritonavír vzhľadom na riziko zvýšeného krvácania (pozri časť 4.5).

Riociguát

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície riociguátu (pozri časť 4.5).

Vorapaxar

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície vorapaxaru (pozri časť 4.5).

Bedachilín

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s ritonavírom. Ak však prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a SPC pre bedachilín).

Delamanid

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a SPC pre delamanid).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 87,75 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 4,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 53 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

U Ritonaviru treba zvážiť vysoký obsah sodíka. To je potrebné brať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ritonavir má vysokú afinitu k niekoľkým izoformám cytochrómu P450 (CYP) a môže inhibovať oxidáciu v nasledujúcom poradí: CYP3A4 > CYP2D6. Súbežné podávanie ritonaviru a liekov metabolizovaných hlavne CYP3A môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií iných liekov, ktoré môžu zvýšiť alebo predĺžiť jeho liečebné a vedľajšie účinky. U niektorých vybraných liekov (napr. alprazolam) sa môžu inhibičné účinky ritonaviru na CYP3A4 časom znižovať. Ritonavir má tiež vysokú afinitu k P-glykoproteínu a môže inhibovať účinok tohto prenášača. Inhibičný účinok ritonaviru (s alebo bez iných inhibítorov proteáz) na aktivitu P-gp sa môže časom znižovať (napr. digoxín a fexofenadín – pozri tabuľku Účinky ritonaviru na non-antiretrovirové lieky, nižšie). Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu a oxidáciu prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 a tým zvyšovať biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných týmito cestami, čo môže mať za následok zníženie systémovej expozície týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich liečebný účinok.

Dôležité informácie týkajúce sa liekových interakcií pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v SPC súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Lieky ovplyvňujúce hladiny ritonaviru

Súbežné užívanie rastlinných prípravkov, obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môže spôsobiť zníženie hladiny ritonaviru v sére. Toto je zapríčinené indukciou metabolických enzýmov ľubovníkom bodkovaným. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa preto nesmú používať v kombinácii s ritonavírom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, jeho užívanie

sa má ukončiť a ak je možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny ritonaviru sa po skončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť a môže byť potrebné upraviť dávku ritonaviru. Enzymatická indukcia pretrváva minimálne 2 týždne po skončení podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru môžu byť ovplyvnené súbežným podávaním vybraných liekov (napr. fenytoín a rifampicín). Tieto interakcie sú uvedené v tabuľkách liekových interakcií nižšie.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené použitím ritonaviru

V tabuľke nižšie sú uvedené interakcie medzi ritonavírom a inhibítormi proteáz, antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz a inými non-antiretrovírusovými liekmi. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Tabuľka 3. Interakcie liekov – ritonavir s inhibítormi proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 à 24 h	100 à 24 h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86 % ↑ 2-krát	↑ 11-krát ↑ 3-7-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny atazanaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť pri podávaní 300 mg atazanaviru raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne u liečených pacientov. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v SPC pre atazanavir.					
Darunavir	600, jednorazová dávka	100 à 1	Darunavir	↑ 14-krát	
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie darunaviru následkom inhibície CYP3A. Aby sa zabezpečil liečebný účinok darunaviru, musí byť podaný s ritonavírom. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s darunavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pozri v SPC pre darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 h	100 à 12 h	Amprenavir	↑ 2,4-krát	↑ 11-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny amprenaviru v sére (z fosamprenaviru) v dôsledku inhibície CYP3A4. Fosamprenavir sa musí podávať s ritonavírom, aby sa prejavil jeho terapeutický účinok. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s fosamprenavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v SPC pre fosamprenavir.					
Indinavir	800 à 12 h	100 à 12 h	Indinavir ²	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
Ritonavir zvyšuje hladiny indinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu vzhľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne. Pri súbežnom podávaní ritonaviru (100 mg dvakrát denne) a indinaviru (800 mg dvakrát denne) je potrebná opatrnosť, pretože sa môže zvýšiť riziko vzniku nefrolitiázy.					
Nelfinavir	1250 à 12 h	100 à 12 h	Nelfinavir	↑ 20 až 39 %	ND
Ritonavir zvyšuje hladiny nelfinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu vzhľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne.					

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Tipranavir	500 à 12 h	200 à 12 h	Tipranavir Ritonavir	↑ 11-krát ↓ 40 %	↑ 29-krát ND
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie tipranaviru následkom inhibície CYP3A. Tipranavir sa musí podávať s nízkou dávkou ritonaviru na zabezpečenie jeho terapeutického účinku. Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať s tipranavirom, pretože sa môže zmeniť účinok tejto kombinácie. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v SPC pre tipranavir.					
ND (Not Determined): nestanovené.					
1. Prekrižená štúdia založená na porovnávaní so 400 mg atazanaviru raz denne, samotný.					
2. Prekrižená štúdia založená na porovnávaní s 800 mg indinaviru trikrát denne, samotný.					

Tabuľka 4. Interakcie liekov – ritonavir s antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Maravirok	100 à 12 h	100 à 12 h	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie maraviroku následkom inhibície CYP3A. Maravirok sa môže podávať s ritonaviirom na zvýšenie expozície maraviroku. Ďalšie informácie pozri v SPC pre maravirok.					
Raltegravir	400, jednorazová dávka	100 à 12 h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Súbežné podávanie ritonaviru a raltegraviru má za následok malé zníženie hladín raltegraviru.					

Tabuľka 5. Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antagonisty α₁-adrenoreceptorov				
Alfuzosín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií alfuzosínu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Deriváty amfetamínu				
Amfetamín	Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií amfetamínu a jeho derivátov. Keď sa tieto lieky podávajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
Analgetiká				
Buprenorfin	16 à 24 h	100 à 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfin			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukurónové metabolity			↔	↔

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
	Zvýšenia plazmatických hladín buprenorfinu a jeho aktívnych metabolitov neviedli ku klinicky významným farmakodynamickým zmenám v skupine pacientov tolerujúcich opioid. Nie je preto potrebná úprava dávky buprenorfinu alebo ritonaviru, keď sa tieto dve liečivá podávajú spolu. Ak sa ritonavir používa v kombinácii s iným inhibítorom proteázy a buprenorfinom, informácia o špecifickom dávkovaní sa má overiť v SPC súbežne podávaného inhibítora proteázy.			
Petidín, propoxyfén	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií norpetidínu a propoxyfénu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií fentanylu v plazme. Keď sa fentanyl súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (vrátane respiračnej depresie).			
Metadon ¹	5, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓36 %	↓38 %
	Zvýšenie dávky metadonu môže byť potrebné, ak sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky v dôsledku indukcie glukuronidácie. V závislosti od klinickej odpovede pacienta na liečbu metadonom sa má zvážiť úprava dávkovania.			
Morfin	Pri súbežnom podávaní ritonaviru ako antiretrovirovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky môže dochádzať k zníženiu hladín morfinu v dôsledku indukcie glukuronidácie.			
Antianginózne lieky				
Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu. Súbežné podávanie s ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Antiarytmiká				
Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií amiodaronu, bepridilu, dronedarónu, enkainidu, flekainidu, propafenónu a chinidínu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Digoxín	0,5 jedna i.v. dávka	300 à 12 h, 3 dni	↑ 86 %	ND
	0,4 jedna perorálna dávka	200 à 12 h, 13 dní	↑ 22 %	↔
	Príčinou tejto interakcie môže byť ritonavírom, podávaným ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, vyvolaná modifikácia P-glykoproteínom sprostredkovaného efluxu digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu pozorované u pacientov užívajúcich ritonavir môžu časom klesať v dôsledku vzniku indukcie (pozri časť 4.4).			
Antiastmatické				
Teofylín ¹	3 mg/kg à 8 h	500 à 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Pri súbežnom podávaní teofylínu a ritonaviru môže byť potrebné zvýšenie dávky teofylínu v dôsledku indukcie CYP1A2.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Protinádorové lieky a inhibítory kináz				
Afatinib	20 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/1 h pred	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/ súbežne podávaná	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/6 h po	↑ 11 %	↑ 5 %
Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a silnej inhibície P-gp ritonavírom. Miera zvýšenia AUC a C_{max} závisí od načasovania podávania ritonaviru. Pri súbežnom podávaní afatinibu s ritonavírom je nutná opatrnosť (pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib). Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.				
Abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a ritonaviru. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávky v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.			
Apalutamid	Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Okrem toho, sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže viesť k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu. Súbežné užívanie ritonaviru s apalutamidom sa neodporúča.			
Ceritinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Pri súbežnom podávaní ceritinibu s ritonavírom je nutná opatrnosť. Odporúčania pre úpravu dávky pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristín, vinblastín	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené, keď sa podajú spolu s ritonavírom, čo má za následok potenciál zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.			
Enkorafenib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a ritonaviru. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Fostamatinib	Súbežné podávanie fostamatinibu s ritonavikom môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.			
Ibrutinib	Sérové koncentrácie ibrutinibu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavikom, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Súbežné podávanie ibrutinibu a ritonaviru sa neodporúča. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.			
Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavikom. Súbežné používanie neratinibu a ritonaviru je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).			
Venetoklax	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavikom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax). U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75%, ak sa používa so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax).			
Antikoagulancia				
Dabigatran-etexilát Edoxabán	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp ritonavikom. Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zvážiť, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s ritonavikom.			
Rivaroxaban	10, jedná dávka	600 à 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Inhibícia CYP3A a P-gp vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkom rivaroxabanu, čo môže mať za následok zvýšené riziko krvácania. Preto sa neodporúča použitie ritonaviru u pacientov užívajúcich rivaroxaban.			
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavikom. Súbežné podávanie vorapaxaru a ritonaviru sa neodporúča (pozri súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Warfarín S-warfarín R-warfarín	5, jednorazová dávka	400 à 12 h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, kým u S-warfarínu sa zaznamenal len malý farmakokinetický účinok, keď sa podáva s ritonavírom. Zníženie hladín R-warfarínu môže spôsobiť zníženie antikoagulácie, preto sa odporúča monitorovanie antikoagulačných parametrov pri súbežnom podávaní warfarínu s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.				
Antikonvulzíva				
Karbamazepín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií karbamazepínu v plazme. Pri súbežnom podávaní karbamazepínu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Divalprox, lamotrigín, fenytoín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií antikonvulzív v plazme. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť hladiny ritonaviru v sére.			
Antidepresíva				
Amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín	Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
Desipramín	100, jednorazová perorálna dávka	500 à 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
AUC a C _{max} 2-hydroxy metabolitu boli znížené o 15, resp. 67 %. Keď sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou, odporúča sa zníženie dávky desipramínu.				
Trazodón	50, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 2,4-krát	↑ 34 %
Zaznamenal sa zvýšený výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s trazodónom, keď sa podával s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Keď sa trazodón podáva s ritonavírom, má sa táto kombinácia používať s opatrnosťou, liečbu začať najnižšou dávkou trazodónu a monitorovať ako klinickú odpoveď, tak aj toleranciu.				
Lieky proti dne				
Kolchicín	Pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva nárast koncentrácií kolchicínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, liečených kolchicínom a ritonavírom (CYP3A a P-gp inhibícia), sa zaznamenali život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie (pozri časti 4.3 a 4.4). Pozri SPC pre kolchicín.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antihistaminiká				
Astemizol, terfenadín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií astemizolu a terfenadínu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Fexofenadín	Ritonavir môže pozmeniť P-glykoproteínom sprostredkovaný eflux fexofenadínu, keď sa podáva ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, čo sa prejaví zvýšenými koncentraciami fexofenadínu. Zvýšené hladiny fexofenadínu sa môžu časom znížiť v dôsledku vývoja indukcie.			
Loratadín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií loratadínu v plazme. Keď sa loratidín súbežne podáva s ritonavirom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Antiinfektíva				
Kyselina fusidová	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Rifabutín ¹	150 denne	500 à 12 h	↑ 4-krát	↑ 2,5-krát
Metabolit 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutín			↑ 38-krát	↑ 16-krát
	Zníženie dávky rifabutínu na 150 mg 3-krát týždenne môže byť indikované pre vybraný PI, keď sa súbežne podáva s ritonavirom na zlepšenie farmakokinetiky. Špecifické odporúčania sú uvedené v SPC súbežne podávaného inhibítora proteáz. Riad'te sa oficiálnymi pokynmi na vhodnú liečbu tuberkulózy u pacientov s HIV.			
Rifampicín	Aj keď rifampicín môže ovplyvniť metabolizmus ritonaviru, obmedzené údaje naznačujú, že keď sa vysoké dávky ritonaviru (600 mg dvakrát denne) podávajú súbežne s rifampicínom, dodatočný indukčný účinok rifampicínu (popri indukčnom účinku samotného ritonaviru) je malý a nemusí mať žiadny klinicky závažný účinok na hladiny ritonaviru pri monoterapii vysokými dávkami. Účinok ritonaviru na rifampicín nie je známy.			
Vorikonazol	200 à 12 h	100 à 12 h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Vorikonazol sa nemá podávať súbežne s ritonavirom na zlepšenie farmakokinetiky, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neoprávňuje jeho použitie.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Atovachón	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka indukuje glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií atovachónu. Keď sa atovachón súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov.			
Bedachilín	Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdii s jednorazovou dávkou bedachilínu a opakovanými dávkami lopinaviru/ritonaviru bola AUC bedachilínu zvýšená o 22 %. Toto zvýšenie pravdepodobne spôsobil ritonavir a výraznejší účinok sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní. Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a SPC pre bedachilín).			
Klaritromycín	500 à 12 h	200 à 8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
Metabolit 14-OH klaritromycín			↓ 100 %	↓ 99 %
	U pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné zníženie dávky vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g denne sa nemajú súbežne používať s ritonavírom podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min má byť dávka znížená o 50%, u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min má byť dávka znížená o 75 %.			
Delamanid	Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie delaminidu 100 mg dvakrát denne a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne po dobu 14 dní k zvýšeniu expozície metabolitu delamanidu DM-6705 o 30%. Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a SPC pre delamanid).			
Erytromycín, itraconazol	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií erytromycínu a itraconazolu v plazme. Keď sa erytromycín alebo itraconazol súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Ketokonazol	200 denne	500 à 12 h	↑ 3,4-krát	↑ 55 %
	Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu prostredníctvom CYP3A. Vzhľadom na zvýšený výskyt gastrointestinálnych a hepatálnych nežiaducich účinkov má sa zvážiť zníženie dávky ketokonazolu, keď sa súbežne podáva s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Sulfametoxazol/trimetoprim ²	800/160, jednorazová dávka Úprava dávkovania sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby s ritonavírom sa nevyžaduje.	500 à 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
Antipsychotiká/Neuroleptiká				
Klozapín, pimoizid	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klozapínu alebo pimoizidu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazín	Ritonavir podávaný ako antiretrovirusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií haloperidolu, risperidonu a tioridazínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovirusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu. Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu. Súbežné podávanie ritonaviru a kvetiapínu môže zvýšiť toxicitu kvetiapínu, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Agonista β₂ (dlhodobo pôsobiaci)				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 v dôsledku čoho sa očakáva výrazné zvýšenie koncentrácií salmeterolu v plazme. Preto sa neodporúča súbežné užívanie.			
Antagonisty kalciových kanálov				
Amlodipín, diltiazem, nifedipín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií antagonistov kalciových kanálov v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Antagonisty endotelínu				
Bosentan	Pri súbežnom podávaní bosentanu a ritonaviru môže dôjsť k zvýšeniu maximálnych koncentrácií (C _{max}) bosentanu v rovnovážnom stave a plochy pod krivkou (AUC).			
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Súbežné podávanie riociguátu s ritonavírom sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).			
Námel'ové alkaloidy				
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií námel'ových alkaloidov v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Prokinetiká tráviaceho traktu				
Cisaprid	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií cisapridu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)				
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B ritonavírom. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a ritonaviru sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.			
Inhibitor HCV proteázy				
Simeprevir	200 denne	100 à 12 h	↑ 7,2-krát	↑ 4,7-krát
Ritonavir zvyšuje plazmatické koncentrácie simepreviru v dôsledku inhibície CYP3A4. Neodporúča sa súbežné podávanie ritonaviru so simeprevírom..				
Inhibitory HMG Co-A reduktázy				
Atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín	U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktoré sú značne závislé od metabolizmu CYP3A, ako sú lovastatín a simvastatín, sa predpokladá výrazné zvýšenie ich plazmatických koncentrácií, keď sa súbežne podávajú s ritonavírom ako antiretrovirusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Pretože zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu môžu spôsobiť predispozíciu pacientov k myopatii, vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s ritonavírom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Atorvastatín je menej závislý od metabolizmu CYP3A. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa užíva s ritonavírom podávaným na zlepšenie farmakinetiky alebo ako antiretrovirusová látka, majú sa použiť čo možno najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.			
Hormonálne kontraceptíva				
Etinylestradiol	50 µg, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
Vzhľadom na zníženie koncentrácií etinylestradiolu pri súbežnom užívaní s ritonavírom, podávaným ako antiretrovirusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, majú sa zvážiť bariérové alebo iné nehormonálne antikoncepcné metódy. Ritonavir pravdepodobne mení profil krvácania z maternice a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol (pozri časť 4.4).				

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Imunosupresíva				
Cyklosporín, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií cyklosporínu, takrolimu a everolimu v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Látky upravujúce lipidy				
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu. Súbežné použitie ritonaviru s lomitapidom je kontraindikované (pozri SPC pre lomitapid) (pozri časť 4.3).			
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)				
Avanafil	50, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 13-krát	↑ 2,4-krát
	Súbežné podávanie avanafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Sildenafil	100, jednorazová dávka	500 à 12 h	↑ 11-krát	↑ 4-krát
	Pri súbežnom užívaní sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky je potrebná opatrnosť a dávky sildenafilu nemajú v žiadnom prípade presiahnuť 25 mg za 48 hodín (pozri tiež časť 4.4). Súbežné podávanie sildenafilu s ritonavírom je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).			
Tadalafil	20, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 124 %	↔
	Pri súbežnom podávaní tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky sa vyžaduje opatrnosť pri znížení dávok a to nie viac ako 10 mg tadalafilu každých 72 hodín, so zvýšeným monitorovaním nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
	Súbežné podávanie tadalafilu s ritonavírom u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou, pozri SPC pre tadalafil.			
Vardenafil	5, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 49-krát	↑ 13-krát
	Súbežné užívanie vardenafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Sedatíva/hypnotiká				
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny a parenterálny midazolam	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3). Midazolam je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s ritonavírom môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna interakčná lieková štúdia o súbežnom podávaní ritonaviru s benzodiazepínmi. Na základe údajov týkajúcich sa iných CYP3A4 inhibítorov sa dá očakávať, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podá perorálne. Preto sa ritonavir nemá podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní ritonaviru a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Údaje o súčasnom použití parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteáz naznačujú možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak je ritonavir podávaný spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.			
Triazolam	0,125; jednorazová dávka	200, 4 dávky	↑ >20-krát	↑ 87 %
	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií triazolamu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Petidín	50, perorálne jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpetidín			↑ 47 %	↑ 87 %
	Použitie petidínu a ritonaviru je kontraindikované , vzhľadom na zvýšené koncentrácie metabolitu, norpetidínu, ktorý má analgetický aj stimulačný účinok na CNS. Zvýšenie koncentrácií norpetidínu môže zvýšiť riziko účinkov na CNS (napr. kŕče), pozri časť 4.3.			
Alprazolam	1, jednorazová dávka	200 à 12 h, 2 dni 500 à 12 h, 10 dní	↑ 2,5-krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
	Metabolizmus alprazolamu bol inhibovaný na začiatku liečby ritonavírom. Nepozoroval sa žiaden inhibičný účinok spôsobený ritonavírom po 10 dňoch užívania ritonaviru. Opatrnosť je potrebná počas prvých niekoľkých dní, keď sa ritonavir súbežne podáva s alprazolamom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky, predtým ako dôjde k indukčnému vplyvu na metabolizmus alprazolamu.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Buspirón	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirosová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií buspirónu v plazme. Keď sa buspirón súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Lieky na spanie				
Zolpidem	5	200, 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem a ritonavir sa majú súbežne podávať s opatnosťou pri pozornom sledovaní nadmerných sedatívnych účinkov.				
Lieky na odvykanie od fajčenia				
Bupropión	150	100 à 12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
Bupropión je primárne metabolizovaný CYP2B6. Očakáva sa, že súbežné podávanie bupropiónu s opakovanými dávkami ritonaviru zníži hladiny bupropiónu. Predpokladá sa, že tieto účinky sú prejavom indukcie metabolizmu bupropiónu. Pretože sa ale preukázalo, že ritonavir <i>in vitro</i> inhibuje CYP2B6, odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Na rozdiel od dlhodobého podávania ritonaviru s bupropiónom sa po krátkodobom podaní nízkych dávok ritonaviru (200 mg dvakrát denne počas 2 dní) nepreukázala žiadna významná interakcia, čo naznačuje, že zníženie koncentrácií bupropiónu môže nastúpiť niekoľko dní po začiatku súbežného podávania ritonaviru.				
Steroidy				
Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (vo vyššie uvedenej štúdii bolo uvedené zníženie hladín kortizolu v plazme o 86 %), sa hlásili u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; podobné účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, napr. budezonid a triamcinolón. Vzhľadom na to sa neodporúča súbežné podávanie ritonaviru ako antiretrovirusovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky a glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôsledným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov môže byť potrebné postupné znižovanie dávky počas dlhšieho obdobia.			
Dexametazón	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirosová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií dexametazónu v plazme. Pri súbežnom podávaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka ritonaviru (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Prednizolón	20	200 à 12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov. AUC metabolitu prednizolónu sa zvýšila o 37 a 28 % po 4, resp. 14 dňoch s ritonavírom.				
Substitučná liečba hormónom štítnej žľazy				
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom. V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby ritonavírom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).			
	ND (Not Determined): nestanovené			
	1. Na základe porovnania s paralelnou skupinou.			
	2. Sulfametoxazol bol súbežne podávaný s trimetoprimom.			

Pri súbežnom podávaní ritonaviru s dizopyramidom, mexiletínom alebo nefazodónom boli hlásené kardiologické a neurologické príhody. Nie je možné vylúčiť možnosť liekových interakcií.

Vzhľadom na vyššie uvedené, keďže ritonavir sa pevne viaže na bielkoviny, treba zvážiť možnosť zvýšených terapeutických alebo toxických účinkov pri jeho vytesnení z väzby súbežne podávaným liekom.

Dôležité informácie o liekových interakciách pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v SPC súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisti H₂-receptorov

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisti H₂-receptorov (napr. omeprazol alebo ranitidín) môžu znížiť koncentrácie súbežne podávaných inhibítorov proteázy. Špecifické informácie týkajúce sa dopadu súbežného podávania antacid, pozri v SPC pre súbežne podávaný inhibítor proteázy. Na základe interakčných štúdií s ritonavírom podávaným na posilnenie inhibítorov proteáz (lopinavir/ritonavir, atazanavir), súbežné podávanie omeprazolu alebo ranitidínu signifikantne nemodifikuje účinnosť ritonaviru podávaného na zlepšenie farmakokinetických vlastností napriek miernej zmene expozície (asi 6 - 18 %).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Počas gravidity bol vystavený účinku ritonaviru veľký počet gravidných žien (6100 pôrodov živých detí); z toho 2800 živonarodených bolo vystavených počas prvého trimestra. Tieto údaje sa väčšinou vzťahujú na expozície, pri ktorých sa ritonavir použil v kombinovanej liečbe a nie v terapeutických dávkach ritonaviru ale v nižších dávkach na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteáz. Tieto údaje nepreukázali zvýšenie podielu vrodených chýb v porovnaní s podielom pozorovaným v systémoch zisťovania vrodených chýb v populácii. Údaje u zvierat preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Ritonavir sa môže používať počas tehotenstva, ak je to klinicky potrebné.

Ritonavir nepriaznivo interaguje s perorálnymi kontraceptívami. Preto sa počas liečby má používať alternatívna, účinná a bezpečná metóda antikoncepcie.

Dojčenie

Obmedzené publikované údaje uvádzajú, že ritonavir je prítomný v ľudskom mlieku.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o účinkoch ritonaviru na dojčené dieťa alebo o účinkoch lieku na tvorbu mlieka. Kvôli možnosti (1) prenosu HIV (u HIV-negatívnych detí), (2) rozvoja vírusovej rezistencie (u HIV-pozitívnych detí) a (3) závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, ženy žijúce s HIV nesmú dojčiť svoje deti, ak užívajú ritonavir.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ritonaviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat je známy nežiaduci účinok, čo sa má brať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky súvisiace s použitím ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky závisia od špecifickosti súbežne podávaného inhibítora proteázy. Nežiaduce účinky sú uvedené v SPC špecifického súbežne podávaného inhibítora proteázy.

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a postmarketingové skúsenosti u dospelých pacientov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov, ktorí dostávali ritonavir samostatne alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi boli gastrointestinálne (vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, bolesti brucha (v hornej a spodnej časti)), neurologické poruchy (vrátane parestézie a orálnej parestézie) a únava/asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie miernej až závažnej intenzity s možným alebo pravdepodobným vzťahom k ritonaviru. V rámci každej skupiny frekvencií nežiaduce reakcie sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Účinky uvedené ako s neznámou frekvenciou sa zistili počas postmarketingového sledovania.

Tabuľka 6. Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a postmarketingového sledovania u dospelých pacientov

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Zníženie leukocytov, zníženie hemoglobínu, zníženie neutrofilov, zvýšenie eozinofilov, trombocytopenia
	Menej časté	Zvýšenie neutrofilov
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita vrátane žihľavky a edému tváre
	Zriedkavé	Anafylaxia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Menej časté Zriedkavé	Hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, dna, opuch a periférny opuch, dehydratácia (zvyčajne spojená s gastrointestinálnymi príznakmi) Diabetes mellitus Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Časté	Dysgeúzia, orálna a periférna parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia Insomnia, anxieta, zmätenosť, poruchy pozornosti, synkopa, záchvat
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie, periférny chlad
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Faryngitída, orofaryngeálna bolesť, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté	Abdominálna bolesť (v hornej a spodnej časti), nauzea, hnačka (vrátane ťažkej s nerovnováhou elektrolytov), vracanie, dyspepsia Anorexia, flatulencia, tvorba vredov v ústach, gastrointestinálne krvácanie, refluxná choroba pažeráka, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatitída (vrátane zvýšenia AST, ALT, GGT), zvýšenie bilirubínu v krvi (vrátane žltacky)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Časté Zriedkavé	Pruritus, vyrážka (vrátane erytematóznej a makulopapulóznej) Akne Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Časté	Artralgia a bolesť chrbta Myozitída, rabdomyolýza, myalgia, myopatia/zvýšenie CPK
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Menej časté Neznáme	Zvýšené močenie, porucha funkcie obličiek (napr. oligúria, zvýšenie kreatinínu) Akútne zlyhanie obličiek Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Menoragia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Časté	Únava, vrátane asténie, návaly horúčavy, pocit horúčavy Horúčka, úbytok telesnej hmotnosti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Menej časté	Zvýšenie amylázy, zvýšenie kyseliny močovej, zníženie voľného a celkového tyroxínu Zvýšenie glukózy, zvýšenie horčička, zvýšenie alkalickej fosfatázy

Opis vybraných nežiaducich účinkov

U pacientov, ktorí užívali ritonavir buď samotný alebo v kombinácii s ďalšími antiretrovirusovými liekmi, sa vyskytlo zvýšenie hladiny pečeňových transamináz prevyšujúce päťnásobok normálnych hodnôt alebo horného limitu, klinická hepatitída a žltáčka.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených ritonavírom vrátane pacientov, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, sa pozorovala pankreatitída. V niektorých prípadoch bol pozorovaný fatálny priebeh. Pacienti s pokročilým ochorením HIV majú riziko zvýšenia triglyceridov a pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil ritonaviru u detí vo veku 2 rokov a starších je podobný ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúseností s akútnym predávkovaním ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Jeden pacient počas klinických štúdií užil 1 500 mg/deň ritonaviru po dva dni. Pociťoval parestéziu, ktorá zmizla po znížení dávok. Bol hlásený prípad renálneho zlyhania s eozinofiliou.

Znaky toxicity pozorované u zvierat (myši, potkany) boli: znížená aktivita, ataxia, dyspnoe a tremor.

Manažment

Nejestvuje špecifické antidotum pri predávkovaní ritonavírom. Liečba predávkovania má spočívať v základných podporných opatreniach vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na charakter rozpustnosti ritonaviru a možnosť vylučovania črevom sa odporúča pri liečbe predávkovania gastrická laváž a podanie aktívneho uhlia. Keďže sa ritonavir metabolizuje najmä pečeňou a pevne sa viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo významné množstvo lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz
ATC kód: J05A E03

Zlepšenie farmakokinetiky ritonavírom je založené na schopnosti ritonavíru pôsobiť ako silný inhibítor metabolizmu sprostredkovaného CYP3A. Stupeň zlepšenia závisí od metabolickej cesty súbežne podávaného inhibítora proteáz a od účinku súbežne podávaného inhibítora proteáz na metabolizmus ritonavíru. Maximálna inhibícia metabolizmu súbežne podávaného inhibítora proteáz sa najčastejšie dosiahne s dávkami ritonavíru od 100 mg do 200 mg denne a závisí od súbežne podávaného inhibítora proteáz

Ritonavir je perorálne účinný peptidomimetický inhibítor HIV-1 a HIV-2 aspartylproteáz. Inhibícia HIV proteáz znemožňuje enzýmu spracovať polyproteínový prekursor *gag-pol*, čo vedie k produkcii HIV partikul nezrelej morfológie, ktoré nie sú schopné začať ďalšie cykly infekcie. Ritonavir má selektívnu afinitu na HIV proteázy a má len slabú inhibičnú aktivitu na ľudské aspartylproteázy.

Ďalšie informácie o účinku ritonavíru na metabolizmus súbežne podávaného inhibítora proteázy sú uvedené v časti 4.5 a v SPC konkrétnych súbežne podávaných inhibítorov proteázy.

Účinky na elektrokardiogram

QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacin 400 mg raz denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 45 zdravých dospelých jedincov. Maximálny priemerný (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiel QTcF v porovnaní s placebom bol 5,5 (7,6) pri dávke 400 mg ritonavíru dvakrát denne. Expozícia ritonavíru na 3. deň bola približne 1,5-násobne vyššia v porovnaní s rovnovážnym stavom pri dávke 600 mg dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal zvýšenie QTcF o ≥ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdii na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,0 ms do 24,0 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 252 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Rezistencia

Izoláty HIV-1 rezistentné voči ritonavíru boli vyselektované *in vitro* a izolované od pacientov liečených terapeutickými dávkami ritonavíru.

Zníženie antiretrovirusovej aktivity ritonavíru súvisí predovšetkým s mutáciami proteázy V82A/F/T/S a I84V. Akumulácia iných mutácií v géne pre proteázu (vrátane v pozíciách 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) môže tiež prispievať k rezistencii voči ritonavíru. Vo všeobecnosti, keďže mutácie sú spojené s akumuláciou rezistencie voči ritonavíru, citlivosť k výberu iných PI môže klesať v dôsledku skríženej rezistencie. Preštudujte si SPC iných inhibítorov proteáz alebo ich aktualizovaných verzií, kde nájdete špecifické informácie týkajúce sa mutácií proteázy súvisiacich so znížením odpovede na tieto látky.

Klinické farmakodynamické údaje

Ritonavir bol pôvodne vyvinutý a schválený s maximálnou dennou dávkou 1 200 mg denne ako samostatná antiretrovirusová látka. Súčasné liečebné usmernenia odporúčajú použitie ritonavíru ako lieku na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteázy v nižších denných dávkach a najčastejšie sa používa v dávkach 100 až 200 mg/deň. SPC pre súbežne podávané inhibítory proteázy opisujú klinický vývoj použitia ritonavíru ako lieku na zlepšenie farmakokinetiky.

Pediatrická populácia

V otvorenej štúdií, ukončenej v roku 1998, u klinicky stabilizovaných detí infikovaných vírusom HIV sa zistilo po 48-týždňovej liečbe signifikantný rozdiel ($p = 0,03$) v detekovateľných hladinách RNA v prospech liečebného režimu s tromi liekmi (ritonavir, zidovudín a lamivudín).

V štúdií ukončenej v roku 2003, 50 dovtedy inhibítorom proteázy a lamivudínom neliečených HIV-1 infikovaných detí vo veku od 4 týždňov do 2 rokov, dostávalo ritonavir 350 až 450 mg/m² každých 12 hodín súbežne so zidovudínom 160 mg/m² každých 8 hodín a lamivudínom 4 mg/kg každých 12 hodín. Pri analýze všetkých pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie bez ohľadu na dĺžku liečby (intent-to-treat analýza), 72 % a 36 % pacientov dosiahlo zníženie HIV-1 RNA v plazme ≤ 400 kópií/ml v 16., resp. v 104. týždni. Odpoveď bola rovnaká pri oboch dávkovacích režimoch a nezávisela od veku.

V klinickom skúšaní, ukončenom v roku 2000, užívalo ritonavir v dávke 350 alebo 450 mg/m² každých 12 hodín súbežne s lamivudínom a stavudínom 76 detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, infikovaných vírusom HIV-1. Tieto deti dovtedy neužívali inhibítory proteázy ani lamivudín a/alebo stavudín. V intent-to-treat analýzach dosiahlo redukciu plazmatickej HIV-1 RNA na ≤ 400 kópií/ml v 48. týždni 50 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 350 mg/m² a 57 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 450 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Doposiaľ nebolo možné určiť rozsah absorpcie a absolútnu biologickú dostupnosť, pretože neexistuje parenterálna forma ritonaviru. Farmakokinetika ritonaviru počas režimu viacnásobných dávok sa sledovala u HIV pozitívnych dospelých dobrovoľníkov, ktorí neboli nalačno. Akumulácia ritonaviru je po viacnásobných dávkach nepatrne nižšia, než by sa očakávalo podľa parametrov jednorazovej dávky. Je to spôsobené nárastom zdanlivého klirensu (Cl/F) v závislosti od dávky a času. Minimálne koncentrácie ritonaviru po čase klesli pravdepodobne vplyvom indukcie enzýmov, ale do konca 2. týždňa sa stabilizovali. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) ostával konštantný, (približne 4 hodiny) pri stúpajúcej dávke. Renálny klirens bol v priemere nižší ako 0,1 l/h a bol relatívne konštantný v celom rozsahu dávok.

V tabuľke nižšie sú uvedené farmakokinetické parametre pozorované pri použití rôznych dávkovacích schém samotného ritonaviru. Plazmatické koncentrácie ritonaviru po jednorazovom podaní 100 mg tablety sú podobné ako po podaní 100 mg mäkkej želatínovej kapsuly pri užití s jedlom.

Tabuľka 7. Dávkovací režim ritonaviru

	100 mg raz denne	100 mg dvakrát denne ¹	200 mg raz denne	200 mg dvakrát denne
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC ₁₂ alebo 24 (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Hodnoty vyjadrené ako geometrické priemery. Poznámka: ritonavir bol podávaný po jedle vo všetkých uvedených režimoch.

Farmakokinetická interakcia medzi ritonavírom a indinavírom bola hodnotená v 5 skupinách zdravých dospelých dobrovoľníkov v randomizovanej, viacdávkovej, otvorenej klinickej štúdií. V rovnovážnom stave zvyšoval ritonavir koncentrácie indinaviru v plazme s plochou pod krivkou (AUC) zvýšenou až na 475 % a maximálnou koncentráciou (C_{max}) zvýšenou až na 110 %.

V štúdií na hodnotenie farmakokinetickej interakcie medzi ritonavírom a sachinavirom u zdravých dobrovoľníkov v 6 skupinách v jednodávkovej prekříženej štúdií viedlo súbežné podávanie ritonaviru a sachinaviru k > 50-násobnému zvýšeniu AUC a 22-násobnému zvýšeniu $C_{\max}$ sachinaviru.

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť tabliet ritonaviru. Podanie jednorazovej dávky 100 mg ritonaviru tabliet so stredne tučným jedlom (857 kcal, 31 % kalórií z tuku) alebo vysoko tučným jedlom (907 kcal, 52 % kalórií z tuku) bolo spojené s priemerným poklesom AUC a $C_{\max}$ ritonaviru o 20 – 23 %.

Distribúcia

Po jednorazovej dávke 600 mg je zdanlivý distribučný objem (V_B/F) ritonaviru približne 20 až 40 l. Väzba ritonaviru na bielkoviny ľudskej plazmy bola približne 98 až 99 % a je konštantná v koncentračnom rozsahu 1.0 – 100 µg/ml. Ritonavir sa viaže s porovnateľnou afinitou na ľudský alfa 1-kyslý glykoproteín (AAG) a na ľudský sérový albumín (HSA).

Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov pomocou ^{14}C značeného ritonaviru preukázali najvyššie koncentrácie v pečeni, nadobličkách, pankrease, obličkách a štítnej žľaze. Hodnoty pomeru distribúcie v tkanivách a plazme, ktoré sa namerali v lymfatických uzlinách potkanov, boli približne 1 a poukazujú na distribúciu ritonaviru do lymfatických tkanív. Do mozgu ritonavir preniká minimálne.

Biotransformácia

Zistilo sa, že ritonavir je silne metabolizovaný hepatálnym systémom cytochrómu P450, primárne izoenzýmom CYP3A a v menšej miere izoformou CYP2D6. Štúdie na zvieratách ako aj pokusy *in vitro* na ľudských pečenných mikrozómoch naznačujú, že ritonavir sa primárne metabolizuje oxidatívnou cestou. U ľudí sa zistili 4 metabolity ritonaviru. Hlavným metabolitom je izopropyltiazolový oxidačný metabolit (M-2), ktorý má podobnú antiretrovírusovú aktivitu ako materská látka. Hodnota AUC metabolitu M-2 bola približne 3 % AUC materskej látky.

Pri nízkych dávkach ritonaviru sa preukázali jeho silné účinky na farmakokinetiku iných inhibítorov proteáz (a iných produktov metabolizovaných CYP3A4) a iné inhibítory proteáz môžu ovplyvniť farmakokinetiku ritonaviru (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Štúdie s rádioizotopicky značeným ritonavírom u ľudí dokázali, že ritonavir sa primárne vylučuje hepatobiliárnym systémom; približne 86 % rádioizotopu sa zachytilo v stolici, z ktorého časť sa považuje za neabsorbovaný ritonavir. V týchto štúdiách sa renálna eliminácia neukázala byť hlavnou cestou vylučovania ritonaviru. Tieto nálezy sú v zhode so štúdiami na zvieratách.

Osobitné skupiny pacientov

Medzi mužmi a ženami sa nezaznamenali klinicky významné rozdiely v hodnotách AUC alebo $C_{\max}$. Farmakokinetické parametre ritonaviru neboli štatisticky významne spojené s telesnou hmotnosťou alebo aktívnou telesnou hmotou. U 50 až 70-ročných pacientov, je pri podávaní 100 mg v kombinácii s lopinavirom alebo vyšších dávok bez iných inhibítorov proteáz, plazmatická expozícia ritonaviru podobná, ako u mladších dospelých pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Po niekoľkonásobnej dávke ritonaviru zdravým dobrovoľníkom (500 mg dvakrát denne) a jedincom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childov- Pughov stupeň A a B, 400 mg dvakrát denne) nebola expozícia ritonaviru po normalizovaní dávky signifikantne rozdielna medzi oboma skupinami.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakávajú žiadne zmeny celkového klírensu ritonaviru.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave sa hodnotili u detí starších ako dva roky, ktoré boli infikované HIV. Tieto deti dostávali dávky od 250 mg/m² dvakrát denne do 400 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru, dosiahnuté po podávaní 350 až 400 mg/m² dvakrát denne boli u detských pacientov porovnateľné s koncentraciami u dospelých osôb, ktoré dostávali 600 mg ritonaviru (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) bol približne 1,5 až 1,7 krát rýchlejší u pediatrických pacientov starších ako 2 roky v porovnaní s dospelými jedincami.

Farmakokinetické parametre ritonaviru v rovnovážnom stave sa hodnotili u HIV infikovaných detí mladších ako 2 roky, ktorí dostávali dávky v rozsahu 350 až 450 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru v tejto štúdii boli vysoko variabilné a boli o niečo nižšie v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 600 mg (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) klesal s vekom, s hodnotami mediánu 9,0 l/h/m² u detí mladších ako 3 mesiace, 7,8 l/h/m² u detí vo veku medzi 3 a 6 mesiacmi a 4,4 l/h/m² u detí vo veku medzi 6 a 24 mesiacmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní ritonaviru u zvierat vymedzili ako hlavné cieľové orgány pečeň, sietnicu, štítnu žľazu a obličky. Pečeňové zmeny zahŕňali hepatocelulárne, biliárne a fagocytárne elementy a boli sprevádzané zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Vo všetkých štúdiách na hlodavcoch vykonaných s ritonavírom sa zaznamenala hyperplázia pigmentového epitelu sietnice (RPE) a degenerácia sietnice, tento nález sa však nepozoroval u psov. Ultraštrukturálne vyšetrenie naznačuje, že uvedené zmeny sietnice môžu byť sekundárnym dôsledkom fosfolipidózy. V klinických štúdiách u ľudí sa nedokázali zmeny oka vyvolať liekom. Všetky zmeny na štítnej žľaze boli po vysadení ritonaviru reverzibilné. Klinické výskumy u ľudí nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny funkčných testov štítnej žľazy. U potkanov sa zaznamenali zmeny na obličkách, ktoré zahrňovali degeneráciu obličkových tubulov, chronický zápal a proteinúriu, čo sa však zdá byť druhovo špecifické spontánne ochorenie. V klinických štúdiách sa klinicky významné abnormality obličiek nezaznamenali.

Vývojová toxicita pozorovaná u potkanov (embryonálna letalita, znížená hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia a viscerálne zmeny vrátane oneskoreného zostupu semenníkov) sa vyskytla hlavne pri dávke toxickej pre matku. Vývojová toxicita u králikov (embryonálna letalita, znížená početnosť vrhu a znížená hmotnosť plodov) sa vyskytla pri dávke toxickej pre matku.

V celej sérii testov *in vitro* aj *in vivo* vrátane Amesovho testu reverznej mutácie baktérií za použitia *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myšom lymfóme, myšieho mikronukleálneho testu a testu chromozomálnej aberácie ľudských lymfocytov sa nezistil mutagénny alebo klastogénny účinok ritonaviru.

Dlhodobé štúdie karcinogenity ritonaviru na myšiach a potkanoch poukázali na tumorogénny potenciál, špecifický pre tieto druhy. Tieto testy sa však považujú za nerelevantné pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta

kopovidón
sorbitán-laurát
koloidný oxid kremičitý bezvodý
chlorid sodný
stearyl-fumarát sodný

Filmový obal

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogoly
hydroxypropylcelulóza
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Pre HDPE fľašu: Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so skrutkovým uzáverom z polypropylénu s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou a vysúšadlom.

Veľkosti balenia: 30, 90, 100 a viacnásobné balenie s obsahom 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

OPA/Alu/PVC-Alu blistrové balenie obsahujúce 30 a 90 tabliet.

OPA/Alu/PVC-Alu perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 30 × 1, 90 × 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 November 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
NEMECKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA HDPE Fľašu

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Tablety sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehĺtnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1242/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/002 90 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/003 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ritonavir Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLEAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Tablety sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehĺtnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1242/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/002 90 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/003 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ritonavir Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA NA FEAŠU – VIACNÁSOBNÉ BALENIE (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Viacnásobné balenie: 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Tablety sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/17/1242/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ritonavir Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FLAŠU– VIACNÁSOBNÉ BALENIE (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Tablety sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehĺtnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/17/1242/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUEKA NA BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

30 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

90 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať s jedlom.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU/1/17/1242/005 30 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/006 90 filmom obalených tabliet
EU/1/17/1242/007 30 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)
EU/1/17/1242/008 90 × 1 filmom obalená tableta (jednotlivá dávka)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ritonavir Viartis

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ritonavir Viatris 100 mg filmom obalené tablety ritonavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie pre vás a vaše dieťa.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ritonavir Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Ritonavir Viatris
3. Ako užívať Ritonavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ritonavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ritonavir Viatris a na čo sa používa

Ritonavir Viatris obsahuje liečivo ritonavir. Ritonavir je inhibítor proteázy, ktorý sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV (antiretrovirotiká) ako posilňovač (liek na zlepšenie farmakokinetiky) na kontrolu vašej infekcie HIV. Ritonavir priamo nelieči HIV, ale zvyšuje hladiny iných inhibítorov proteázy v krvi, aby zlepšil ich účinok pri kontrole vašej infekcie HIV. Váš lekár s vami prediskutuje, ktorá kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

Ritonavir Viatris je určený deťom vo veku 2 rokov a starším, dospievajúcim a dospelým, ktorí sú infikovaní HIV, vírusom, ktorý spôsobuje AIDS.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Ritonavir Viatris

Neužívajte Ritonavir Viatris

- ak ste alergický na ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké ochorenie pečene;
- ak práve užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov – tieto lieky môžu byť dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
 - amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín (používané na úpravu nepravidelného srdcového rytmu);
 - dihydroergotamín, ergotamín (používané na liečbu migrenózneho bolesti hlavy);
 - ergometrín, metylergometrín (používané na zastavenie nadmerného krvácania, ktoré môže nastať po pôrode alebo potrate);
 - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam alebo perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na nespavosť a/alebo na uvoľnenie úzkosti);
 - klopazín, pimozid (používané na liečbu abnormálnych myšlienok alebo pocitov);
 - kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
 - lurasidón (používaný na liečbu depresie);

- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pectoris]);
- petidín, propoxyfén (používané na zmiernenie bolesti);
- cisaprid (používaný na úľavu pri niektorých žalúdočných problémoch);
- simvastatín, lovastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty);
- kyselina fusidová (používaná na liečbu bakteriálnych infekcií);
- sildenafil v prípade, ak máte pľúcne ochorenie nazývané pľúcna artériová hypertenzia, ktoré sťažuje dýchanie. Pacienti bez tohto ochorenia môžu sildenafil používať pri impotencii (poruche erekcie) pod dohľadom svojho lekára (pozri časť **Iné lieky a Ritonavir Viatris**);
- avanafil alebo vardenafil (používané na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- kolchicín (používa sa na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Ritonavir Viatris**);
- produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože to môže zapríčiniť nedostatočný účinok ritonaviru. Ľubovník bodkovaný sa často používa v rastlinných liekoch, ktoré si môžete sami kúpiť.

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o možnosti prechodu na iný liek počas užívania Ritonaviru Viatris.

Prečítajte si aj zoznam liekov uvedených v časti “Iné lieky a Ritonavir Viatris“, pretože používanie s niektorými ďalšími liekmi si vyžaduje zvláštnu opatrnosť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ritonavir Viatris, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Ak užívate Ritonavir Viatris v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, je dôležité, aby ste si pozorne prečítali aj písomné informácie pre používateľa týchto liekov. V týchto písomných informáciách môžu byť ďalšie informácie o situáciách, pri ktorých je vhodné vyhnúť sa ritonaviru. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Ritonaviru Viatris (ritonaviru) alebo ostatných predpísaných liekov, opýtajte sa, prosím, svojho lekára alebo lekárnika.
- Ritonavir Viatris infekciu HIV alebo AIDS nevylieči.
- Aj u ľudí, ktorí užívajú ritonavir, sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s HIV infekciou alebo AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania Ritonaviru Viatris zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte/ste mali:

- **Ochorenie pečene** v minulosti.
- **Hepatitídu B alebo C** a ste liečený kombináciou antiretrovírusových látok, pretože máte zvýšené riziko ťažkej a potenciálne život ohrozujúcej reakcie z dôvodu účinku na pečeň. Na kontrolu funkcie vašej pečene môžu byť potrebné pravidelné krvné testy.
- **Hemofiliu**, keďže u pacientov s hemofiliou, ktorí užívajú tento druh liekov (inhibítory proteáz), bolo hlásené zvýšené krvácanie. Príčina nie je známa. Možno budete potrebovať ďalší liek na zlepšenie zrážavosti vašej krvi (faktor VIII).
- **Erektilnú dysfunkciu (poruchu erekcie)**, nakoľko lieky používané na liečbu erektilnej dysfunkcie môžu spôsobiť hypotenziu (nízky krvný tlak) a predĺženú erekciu.
- **Diabetes**, keďže bolo hlásené zhoršenie diabetu alebo rozvoj diabetu (diabetes mellitus) u niektorých pacientov, ktorí užívajú inhibítory proteáz.
- **Obličkové (renálne) ochorenie**, nakoľko bude možno potrebné, aby váš lekár skontroloval dávku ďalších liekov, ktoré užívate (ako napr. inhibítory proteáz).

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- **Hnačka alebo vracanie**, ktoré sa nezlepšujú (pretrvávajú), pretože to môže znížiť účinnosť liekov, ktoré užívate.
- **Nevoľnosť** (nutkanie na vracanie), **vracanie** a **bolesť žalúdka**, pretože to môžu byť prejavy zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitída). U niektorých pacientov užívajúcich ritonavir sa môžu vyvinúť vážne problémy s podžalúdkovou žľazou. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa vás to týka.
- **Príznaky infekcie** - ihneď to oznámte svojmu lekárovi. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) sa môžu po začatí liečby HIV rozvinúť príznaky infekcií, ktoré mali v minulosti, dokonca aj keď o nich nevedeli. Predpokladá sa, že je to spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá pomáha telu bojovať s týmito infekciami. Okrem oportúnnych infekcií (infekcie, vyskytujúce sa u ľudí so zníženou imunitou) sa môžu po začatí liečby liekmi na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako sú svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické a akútne bolesti** (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže byť príznak problémov, pri ktorých môže dôjsť k poškodeniu kosti (osteonekróza). U niektorých pacientov užívajúcich väčšie množstvo antiretrovirových liekov sa toto ochorenie môže rozvinúť.
- **Svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť**, najmä v kombinácii s antiretrovirovou liečbou zahrňajúcou inhibítory proteáz a analógy nukleozidov. V zriedkavých prípadoch sú tieto svalové poruchy závažné (pozri časť 4. **Možné vedľajšie účinky**).
- **Závraty, točenie hlavy, mdloby alebo nezvyčajný tlkot srdca**. U niektorých pacientov užívajúcich ritonavir sa môžu vyskytnúť zmeny v elektrokardiograme (EKG). Ak máte poruchu srdca alebo vedenia vzruchu v srdci, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte akékoľvek iné zdravotné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi ihneď ako budete môcť.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa podávať Ritonavir Viatris deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Ritonavir Viatris

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky nesmiete v žiadnom prípade užívať s ritonavírom. Tieto lieky sú uvedené vyššie v časti 2, odsek "Neužívajte Ritonavir Viatris". Ďalšie lieky môžete používať iba za určitých podmienok, ktoré sú popísané nižšie.

Nasledujúce upozornenia sa môžu aplikovať aj vtedy, keď sa Ritonavir Viatris používa ako posilňovač (liek na zlepšenie farmakokinetiky) s inými liekmi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených nižšie, pretože môže byť potrebná zvláštna opatrnosť.

- **Sildenafil alebo tadalafil** na liečbu impotencie (porucha erekcie). Možno bude potrebné znížiť dávku a/alebo frekvenciu užívania týchto liekov, aby nedošlo k poklesu krvného tlaku (hypotenzii) a predĺženej erekcii. Ritonavir Viatris so sildenafilom nesmiete užívať, ak máte plúcnu artériovú hypertenziu (pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete vy alebo vaše dieťa Ritonavir Viatris**). Informujte svojho lekára, ak užívate tadalafil na liečbu plúcnej arteriálnej hypertenzie.

- **Kolchicín** (na liečbu dny), pretože ritonavir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi. Ritonavir s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie “**Neužívajte Ritonavir Viatris**”).
- **Digoxín** (liek na srdce). Ak súčasne užívate digoxín spolu s Ritonavirom Viatris, možno bude potrebné, aby vám lekár upravil dávku digoxínu a sledoval vás, aby sa zabránilo problémom so srdcom.
- **Hormonálne antikoncepčné lieky** obsahujúce etinylestradiol, pretože ritonavir môže znížiť účinnosť týchto liekov. Odporúča sa, aby sa namiesto nich používal kondóm alebo iná nehormonálna metóda antikoncepcie. Ak užívate spolu s ritonavírom tento typ hormonálnej antikoncepcie, môžete spozorovať nepravidelné krvácanie z maternice.
- **Atorvastatín alebo rosuvastatín** (na vysoký cholesterol), pretože ritonavir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi. Predtým ako začnete spolu s ritonavírom užívať akékoľvek lieky na zníženie cholesterolu, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom (pozri tiež vyššie “**Neužívajte Ritonavir Viatris**”).
- **Steroidy** (napr. dexametazón, flutikazónpropionát, prednizolón, triamcinolón), pretože ritonavir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi, čo môže viesť ku Cushingovmu syndrómu (vývoj okrúhlej tváre) a zníženiu tvorby hormónu kortizol. Lekár vám môže znížiť dávku steroidu alebo bude podrobnejšie sledovať vaše vedľajšie účinky.
- **Trazodón** (liek na liečbu depresie), pretože ak sa používa spolu s ritonavírom, môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky ako nutkanie na vracanie, závrat, nízky krvný tlak a dočasná strata vedomia (mdloba).
- **Rifampicín** (používaný na liečbu tuberkulózy), pretože ak sa užívajú spolu s ritonavírom, môže dôjsť k ťažkému poškodeniu pečene.
- **Bosentan, riociguát** (na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie), pretože ritonavir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi.

Niektoré lieky sa nesmú kombinovať s ritonavírom, pretože ak sa podávajú spolu, ich účinky sa môžu zosilniť alebo zoslabiť. V niektorých prípadoch bude potrebné, aby váš lekár urobil určité testy, zmenil dávku alebo vás pravidelne sledoval. Preto musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktoré ste si sami zakúpili, alebo rastlinných prípravkov, ale obzvlášť dôležité je uviesť tieto:

- amfetamín alebo deriváty amfetamínu;
- antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín, rifabutín);
- protinádorové lieky (napr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristín, vinblastín);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- antikoagulantia - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxaban, vorapaxar, warfarín);
- antidepresíva (napr. amitriptylín, desipramín, fluoxetín, imipramín, nefazodón, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón);
- antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- antihistaminiká (napr. loratadín, fexofenadín);
- antiretrovirové lieky vrátane inhibítorov HIV-proteáz (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), inhibítorov nenukleozidových reverzných transkriptáz (NNRTI) a iných (maravirok, raltegravir);
- liek proti tuberkulóze (bedachilín a delamanid);
- protívírusový liek, používaný na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);
- liek na liečbu úzkosti, buspirón;
- lieky na liečbu astmy, teofylín, salmeterol;
- atovakvón, liek používaný na liečbu určitého typu zápalu pľúc a malárie;
- buprenorfin, liek používaný na liečbu chronickej bolesti;
- bupropión, liek používaný na pomoc pri odvykaní od fajčenia;
- lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, divalprox, lamotrigín, fenytoín);
- lieky na srdce (napr. dizopyramidín, mexiletín a antagonisty vápnikových kanálov ako amlodipín, diltiazem a nifedipín);

- lieky na imunitný systém (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus);
- levotyroxín (používa sa na liečbu ochorení štítnej žľazy);
- morfin a morfinu podobné lieky používané na liečbu silnej bolesti (napr. metadón, fentanyl);
- tabletky na spanie (napr. alprazolam, zolpidem) a tiež midazolam podaný injekciou;
- trankvilizéry (napr. haloperidol, risperidon, tioridazín);
- kolchicín, liek proti dne.

Niektoré lieky sa s ritonavírom vôbec nesmú užívať. Sú uvedené vyššie v časti 2., odsek “Neužívajte Ritonavir Viatris”.

Užívanie Ritonaviru Viatris s jedlom a nápojmi

Tablety Ritonaviru Viatris sa majú užívať s jedlom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je veľmi dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Je veľké množstvo informácií o použití ritonaviru (liečivo Ritonaviru Viatris) v tehotenstve. Tehotné matky obyčajne dostávali po prvých troch mesiacoch tehotenstva ritonavir ako posilňovač (liek na zlepšenie farmakokinetiky) súčasne s inými inhibítormi proteáz. Ritonavir nepreukázal zvýšenie pravdepodobnosti vývoja vrodených chýb v porovnaní s bežnou populáciou.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ritonavir Viatris môže spôsobiť závrat. Ak cítite tento účinok, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ritonavir Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 87,75 mg sodíka v jednej tablete. To zodpovedá 4,4% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých. Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak potrebujete päť alebo viac tabliet denne dlhšiu dobu, najmä ak vám bolo doporučené, aby ste dodržiavali diétu s nízkym obsahom soli (sodíka).

3. Ako užívať Ritonavir Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek užívajte jeden alebo dvakrát denne súčasne s jedlom.

Je dôležité tablety Ritonaviru Viatris prehltnúť celé, bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Odporúčaná dávka Ritonaviru Viatris je:

Ritonavir Viatris sa užíva na posilnenie účinkov iných liekov proti HIV. Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 alebo 2 tablety jedenkrát alebo dvakrát denne. Podrobnejšie informácie o odporúčanom dávkovaní vrátane dávkovania pre deti, sú uvedené v písomnej informácii liekov proti HIV, ktoré sa podávajú v kombinácii s Ritonavirom Viatris.

Dávku vám odporučí váš lekár.

Pre deti, ktoré majú problémy s prehĺtaním tabliet, môžu byť vhodnejšie iné formy tohto lieku.

Na kontrolu vašej HIV infekcie, užívajte Ritonavir Viatris každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie. Ak vám vedľajší účinok bráni v užívaní Ritonaviru Viatris, povedzte to ihneď svojmu lekárovi. V priebehu epizód hnačiek môže váš lekár rozhodnúť o potrebe zvýšeného sledovania.

Vždy majte v zásobe dostatok Ritonaviru Viatris, aby sa vám neminul. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Ritonaviru Viatris, aby vám vydržal, kým budete mať možnosť opäť si doplniť zásobu.

Ak užijete viac Ritonaviru Viatris, ako máte

Ak užijete priveľa ritonaviru, môže sa vyskytnúť znížená citlivosť, trpnutie alebo pocit “mravčenia”. Ak si uvedomíte, že ste užili viac Ritonaviru Viatris, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Ak zabudnete užiť Ritonavir Viatris

Ak ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak je už takmer čas na užitie nasledujúcej dávky, užite už len túto dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Ritonavir Viatris

Aj keď sa cítite lepšie, neprestaňte užívať Ritonavir Viatris bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom. Užívanie Ritonaviru Viatris podľa odporúčania vám pomôže predísť rezistencii voči tomuto lieku.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi, to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky ritonaviru, keď sa užíva s inými antiretrovírusovými liekmi, závisia aj od týchto liekov. Preto je dôležité, aby ste si pozorne prečítali časť možné vedľajšie účinky v písomných informáciách pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- | | |
|---|--|
| • bolesť v hornej a spodnej časti brucha | • pocit trpnutia alebo zníženej citlivosti v rukách, nohách alebo okolo pier a úst |
| • vracanie | • pocit slabosti/únavy |
| • hnačka (môže byť ťažká) | • zlá chuť v ústach |
| • nevoľnosť (nauzea) | • poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť slabosť a bolesť |
| • návaly horúčavy, pocit horúčavy | • svrbenie |
| • bolesť hlavy | • vyrážka |
| • závrat | • bolesť kĺbov a bolesť chrbta |
| • bolesť hrdla | |
| • kašeľ | |
| • žalúdočná nevoľnosť alebo tráviace ťažkosti | |

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- alergické reakcie vrátane kožných vyrážok (môžu byť červené, vyvýšené, svrbivé), bolestivá opuchlina kože a iných tkanív
- ťažkosti so spánkom (nespavosť)
- úzkosť
- zvýšenie hladiny cholesterolu
- zvýšenie hladiny triglyceridov
- dna
- krvácanie do tráviaceho traktu
- zápal pečene a žlté sfarbenie kože alebo očných bielkov
- zvýšené močenie
- znížená funkcia obličiek
- záchvaty (kŕče)
- nízka hladina krvných doštičiek
- smäd (dehydratácia)
- silné menštruačné krvácanie
- plynatosť (nadúvanie)
- strata chuti do jedla
- tvorba vredov v ústach
- bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť
- horúčka
- chudnutie
- výsledky laboratórnych skúšok: zmeny vo výsledkoch krvných skúšok (ako biochemické vyšetrenie krvi a krvný obraz)
- zmätenosť
- problémy so sústredením
- mdloby
- rozmazané videnie
- opuch rúk a nôh
- vysoký krvný tlak
- nízky krvný tlak a pocit na odpadnutie pri vstávaní
- chlad v rukách a nohách
- akné

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- srdcový záchvat
- cukrovka
- zlyhanie obličiek

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia vrátane pľuzgierov (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- vysoké hladiny cukru v krvi

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- obličkové kamene

Povedzte svojmu lekárovi, ak cítite nevoľnosť (pocit na vracanie), vraciate alebo vás bolí brucho, pretože to môžu byť prejavy zápalu podžalúdovej žľazy. Taktiež povedzte lekárovi, ak pocítite stuhnutosť kĺbu, chronickú a akútnu bolesť (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe, pretože to môžu byť prejavy odumierania kosti. Pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy a vaše dieťa užijete Ritonavir Viatris.**

U pacientov s hemofiliou typu A a B bolo hlásené zvýšené krvácanie v priebehu tejto liečby alebo v priebehu liečby iným inhibítorom proteázy. Ak sa vás to týka, poraďte sa ihneď so svojím lekárom.

U pacientov užívajúcich ritonavir boli hlásené odchýlky funkčných pečňových testov, hepatitída (zápal pečene) a zriedkavo žltacka. Niektorí ľudia mali aj iné ochorenia alebo užívali aj iné lieky. U ľudí s ochorením pečene alebo hepatitídou môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia pečene.

Boli hlásené prípady svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, najmä pri súčasnom užívaní liekov znižujúcich hladinu cholesterolu v kombinácii s antiretrovirusovou liečbou vrátane inhibítorov proteáz a analógov nukleozidov. V zriedkavých prípadoch išlo o závažné svalové poruchy (rabdomyolýza). V prípade nevysvetliteľnej alebo dlhotrvajúcej svalovej bolesti, citlivosti, slabosti alebo kŕčov,

prestaňte liek užívať, choďte čo najskôr k svojmu lekárovi alebo na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Informujte ihneď svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky, ktoré poukazujú na alergickú reakciu po užití Ritonaviru Viatris, ako sú vyrážka, žihľavka alebo sťažené dýchanie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, kontaktujte svojho lekára, lekárnika, pohotovosť alebo, ak je to urgentné, vyhľadajte lekársku pomoc.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ritonavir Viatris

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo na štítku na fľaške po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Pre HDPE fľašu: Po prvom otvorení spotrebujte do 45 dní.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ritonavir Viatris obsahuje

- Liečivo je ritonavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Ďalšie zložky tablety sú: kopovidón, sorbitán-laurát, koloidný oxid kremičitý bezvodý, chlorid sodný, stearyl-fumarát sodný pozri časť 2 „Ritonavir Viatris obsahuje sodík“.
- Filmový obal tablety sa skladá z: hypromelózy, oxidu titaničitého (E171), makrogolov, hyprolózy, mastenca, žltého oxidu železitého (E172), koloidného oxidu kremičitého bezvodého, polysorbátu 80.

Ako vyzerá Ritonavir Viatris a obsah balenia

Filmom obalené tablety Ritonavir Viatris sú žlté, bikonvexné tablety so skosenými hranami v tvare kapsuly s označením M163 na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Filmom obalené tablety Ritonavir Viatris sú dostupné v plastových fľašiach so skrutkovým uzáverom a s tesniacou hliníkovou vložkou s obsahom 30, 90 alebo 100 tabliet a vo viacnásobnom balení s obsahom 90 tabliet pozostávajúceho z 3 fliaš, z ktorých každá má obsah 30 tabliet. Fľaša tiež obsahuje vysúšadlo. Vysúšadlo nejedzte.

K dispozícii aj v blistrových baleniach obsahujúcich 30 a 90 tabliet a v perforovaných blistrových baleniach s jednotlivými dávkami obsahujúcich 30 × 1 a 90 × 1 tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1, Komárom, H 2900
Maďarsko

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.