

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,15 mg natriumstearyylifumaraattia, joka vastaa 0,362 mg:aa natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, pituus noin 17,1 mm ja leveys noin 9,1 mm, toisella puolella merkintä "H" ja toisella puolella merkintä "R9".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä antiretroviraalisten aineiden kanssa HIV-1-infektion hoitoon (aikuiset ja vähintään 2 vuoden ikäiset lapset).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ritonaviiria saavat määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtyneet lääkärit.

Ritonavir Accord -tabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (katso kohta 5.2).

Ritonavir Accord -tabletit pitää niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

Annostus

*Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana muiden proteaasineistäjien kanssa, pitää tutustua kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvetoon.

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

*Aikuiset:*

Amprenaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa

Atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa

Fosamprenaviiri 700 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa

Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmävalmiste (lopinaviiri/ritonaviiri) 400 mg/100 mg tai 800 mg/200 mg Sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Aloitusannos potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä: sakinaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan. Sen jälkeen sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille.

Tipranaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 200 mg kahdesti vuorokaudessa (tipranaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa käyttää potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu).

Darunaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä. Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa voidaan käyttää joillekin potilaille, jotka ovat saaneet antiretroviraalista lääkettä aiemmin. Katso tarkemmat tiedot darunaviirin valmisteyhteenvedosta kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Erityisryhmät*

*Munuaisten vajaatoiminta:* Ritonaviiri metaboloituu pääosin maksassa, joten sen varovainen käyttö farmakokinetiikan tehostajana saattaa olla mahdollista munuaisten vajaatoimintapotilailla riippuen siitä, minkä spesifisen proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tarkemmat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilailla, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenvedo.

*Maksan vajaatoiminta:* Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on stabiili vaikea maksasairaus (Child-Pugh luokka C) mutta ei vajaatoimintaa, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana, sillä samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän pitoisuudet voivat nousta. Tarkat suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana maksan vajaatoimintapotilailla riippuvat siitä, minkä proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Tarkat annostusohjeet tässä potilasryhmässä, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenvedo.

#### *Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena*

##### *Aikuiset*

Suosittelava annos Ritonavir Accord -tabletteja on 600 mg (6 tablettia) kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1 200 mg vuorokaudessa) suun kautta.

Ritonaviiriannoksen asteittainen nostaminen hoidon alkuvaiheessa saattaa parantaa sietokykyä. Aloitusannoksen tulee olla 300 mg (3 tablettia) kahdesti päivässä kolmen päivän ajan ja annosta tulee nostaa korkeintaan 14 päivän ajan kuluessa 100 mg (1 tabletti) kahdesti päivässä kunnes annos on 600 mg kahdesti päivässä. Annostelun 300 mg kahdesti päivässä ei tule kestää 3 päivää kauempaa.

*Pediatriset potilaat (vähintään 2-vuoden ikäiset)*

Ritonaviirin suositusannos lapsille on 350 mg/m<sup>2</sup> suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Ritonaviirin aloitusannos on 250 mg/m<sup>2</sup> ja annosta lisätään 2–3 päivän välein 50 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä (toiset annosmuodot ja -vahvuudet voivat olla käyttökelpoisempia tässä potilasryhmässä).

Vanhemmilla lapsilla oraaliliuoksen vaihtoa ylläpitovaiheessa tableteiksi tulee harkita.

Annosmuunnos oraaliliuoksesta tabletteihin lapsille

<b>Oraaliliuosannos</b>	<b>Tablettiannos</b>
175 mg (2,2 ml) kahdesti päivässä	200 mg aamulla ja 200 mg illalla
350 mg (4,4 ml) kahdesti päivässä	400 mg aamulla ja 300 mg illalla
437,5 mg (5,5 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 400 mg illalla
525 mg (6,6 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 500 mg illalla

Ritonaviiria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä kohderyhmällä puuttuvat.

Erityisryhmät

*Iäkkäät*

Farmakokinetiikkatiedot osoittavat ettei annoksen muuttaminen ole tarpeellista iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

*Maksan vajaatoiminta*

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

*Pediatriset potilaat*

Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos ritonaviiria käytetään muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostajana, tarkista vasta-aiheet samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta.

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana eikä antiretroviraalisena aineena, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

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

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

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkeaineet	Perustelu
<b>Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus</b>		
$\alpha$ 1-salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotoniaa (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksien nousu lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuudet nousevat.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai yli) ja vorikonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet laskevat, ja lääke saattaa menettää tehonsa (ks. kohta 4.5).
Kihti-lääkkeet	Kolkisiini	Vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuus on olemassa munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävän päivittäin annostellun ritonaviirin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja rifabutiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska seerumin rifabutiinipitoisuuksien nousu lisää haittavaikutusten kuten uveitin riskiä (ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana yhdessä rifabutiinin kanssa on annettu kohdassa 4.5.
Psykoosilääkkeet/neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Klotsapiini, pimotsidi	Plasman klotsapiini- ja

		pimotsidipitoisuuksien suurentaa vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotalkaloidit	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergotalkaloidien pitoisuudet plasmassa nousevat. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen (esim. vasospasmi ja iskemia).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rbdomyolyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5:n estäjät	Avanafil	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilfiili	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet	Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami	Plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami-, fluratsepaami-, suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. (Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa, ks. kohta 4.5.)
<b>Ritonaviiripitoisuus pienenee</b>		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää sen kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista

varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Kun ritonaviiria käytetään muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostajana, on kaikki kyseiseen proteaasineistäjään liittyvät varoitukset ja varotoimenpiteet otettava huomioon. Siksi kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvedon on tutustuttava.

### **Ritonavir Accord sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää 0,362 mg natriumia/tabletti. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

### *Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana*

#### *Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö*

Potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti mikäli ripulia esiintyy. Ritonaviirihoidon aikana esiintyy melko usein ripulia, mikä saattaa heikentää ritonaviirin ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden imeytymistä ja tehokkuutta (heikentyneen hoitomyöntyvyyden vuoksi). Ritonaviirin käyttöön liittyvä vakava ja itsestään oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### *Hemofilia*

Proteaasineistäjähoitoa saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja mustelmia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäksi annos hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasineistäjähoitoon jatkaminen tai keskeytetyn hoidon uudelleen aloittaminen oli mahdollista. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Siksi hemofiliapotilalle tulee kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

#### Paino ja metaboliset parametrit:

Paino ja veren rasva-arvot sekä verensokeri saattavat nousta antiretroviraalihoidon aikana. Tällaiset muutokset saattavat osin liittyä sairauden hallintaan ja elämäntyyliin. Joissakin tapauksissa on näyttöä hoidon vaikutuksesta rasva-arvoihin, mutta ei ole vahvaa näyttöä siitä, että painon muutos liittyy johonkin tiettyyn hoitoon. Veren rasva-arvojen ja verensokerin seuraamista varten kehoitetaan noudattamaan vakiintuneita HIV-hoidosta annettuja ohjeita. Veren rasva-arvoihin liittyvät sairaudet on hoidettava kliinisesti asianmukaisella tavalla.

#### *Haimatulehdus*

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

#### *Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä*

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi laukaista tulehdusreaktion vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi johtaen vakavaan tilanteeseen tai oireet voivat pahentua. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Olenaisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

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

#### *Maksasairaus*

Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti

hengenvaarallisten maksan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

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

#### *Munuaissairaus*

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

Munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikentymistä, kohonnutta kreatiniinia, hypofosfatemiaa ja proksimaalisen munuaistiehyen häiriöitä (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia kliinisessä työssä (ks. kohta 4.8).

#### *Osteonekroosi*

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

#### *PR-välin piteneminen*

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

#### *Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa*

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon, kun ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena. Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet eivät välttämättä päde, jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana annostasolla 100 mg tai 200 mg. Jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, kaikki kyseistä proteaasimestäjää koskevat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon. Kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 tietojen perusteella on pääteltävä, pätevätkö seuraavassa annetut tiedot vai eivät.

#### *PDE5:n estäjät*

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafilia tai tadalafilia erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa ritonaviirihoitoa. Ritonaviirin ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan näiden lääkeaineiden pitoisuuksia huomattavasti, ja tämä voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten hypotensiota tai erektion pitkittymistä (ks. kohta 4.5).

Avanafiilin tai vardenafiilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sildenafilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista potilailla, joilla on kohonnut keuhkovaltimopaine (ks. kohta 4.3).

#### *HMG-CoA-reduktaasin estäjät*

HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu paljolti CYP3A-entsyymistä. Ritonaviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei siksi suositella myopatiariskin (esim. rابدomyolyyisirikin) suurenemisen vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä harkittava myös, jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin



kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A:n kautta. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

#### *Kolkisiini*

Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkkeiden yhteisvaikutuksia on ilmoitettu kolkisiinia ja voimakkaita CYP3A-estäjiä kuten ritonaviiria saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### *Digoksiini*

Määrätessä digoksiinihoitoa saavalle potilaalle ritonaviiria, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska ritonaviirin ja digoksiinin samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan digoksiinipitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat ajan mittaan laskea (ks. kohta 4.5).

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

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

#### *Etinyyliestradioli*

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

#### *Glukokortikoidit*

Ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4-reitin kautta metaboloituvien glukokortikoidien yhteiskäyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) haitat (ks. kohta 4.5).

#### *Tratsodoni*

Määrätessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoidoa, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Tratsodoni on CYP3A4:n substraatti, ja samanaikaisen ritonaviirihoiton odotetaan suurentavan tratsodonipitoisuuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin kerta-annoksia, on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja synkopee (ks. kohta 4.5).

#### *Rivaroksabaani*

Ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka saavat rivaroksabaania, ei suositella johtuen kohonneesta verenvuodon riskistä (ks. kohta 4.5).

#### *Riosiguaatti*

Samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska riosiguaatille altistuminen saattaa mahdollisesti lisääntyä (ks. kohta 4.5).

#### *Vorapaksaari*

Samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska vorapaksaarille altistuminen saattaa mahdollisesti lisääntyä (ks. kohta 4.5).

#### *Bedakviliini*

Vahvat CYP3A4-estäjät kuten proteaasinestäjät saattavat lisätä bedakviliinille altistumista, joka voi mahdollisesti lisätä bedakviliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Siksi bedakviliiniin ja ritonaviiriin yhdistelmää on vältettävä. Jos hyöty on kuitenkin riskiä suurempi, bedakviliiniin ja ritonaviiriin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Elektrokardiogrammin tiheämpää seurantaa ja transaminaasiarvojen seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.5 ja lisätietoja bedakviliiniin valmisteyhteenvedosta).

#### *Delamanidi*

Delamanidin samanaikainen anto vahvan CYP3A-estäjän (ritonaviiriin) kanssa saattaa lisätä delamanidin metabolitille altistumista, johon on liittynyt pidentynyt QTc-aika. Jos delamanidin ja ritonaviiriin samanaikainen anto katsotaan kuitenkin välttämättömäksi, hyvin tiheä EKG:n seuranta koko delamanidihoidon ajan on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja lisätietoja delamanidin valmisteyhteenvedosta).

#### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

Pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteaasinestäjien interaktioprofiilit riippuvat siitä, mitä nimenomaista proteaasinestäjää käytetään.

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

#### *Sakinaviiri*

Suurin sallittu ritonaviiriannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurempien ritonaviiriannosten on osoitettu aiheuttavan enemmän haittavaikutuksia. Sakinaviiriin ja ritonaviiriin yhteiskäyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiassa diabeettista ketoasidoosia ja maksahäiriöitä etenkin potilailla, joilla on jo jokin maksasairaus.

Sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä mikäli näitä kolmea lääkettä käytetään yhdessä, on olemassa vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasi-arvojen nousuna) (ks. kohta 4.5).

#### *Tipranaviiri*

Kun tipranaviiriin kanssa käytettiin samanaikaisesti ritonaviiria annoksena 200 mg, seurauksena ilmoitettiin kliinistä hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, myös joitakin kuolemantapauksia. Erityinen tarkkaavaisuus on välttämätöntä, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, sillä näillä potilailla on suurentunut maksatoksisuuden riski.

Ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehokkuuteen.

#### *Fosamprenaviiri*

Yli 100 mg kahdesti päivässä annetun ritonaviiriin ja fosamprenaviiriin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia lääkeyhdistelmän turvallisuudessa, eikä sitä siksi suositella.

#### *Atatsanaviiri*

Yli 100 mg kerran päivässä annetun ritonaviiriin ja atatsanaviiriin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia atatsanaviiriin turvallisuudessa (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), eikä sitä siksi suositella. Ainoastaan kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirentsin kanssa, ritonaviiri annoksen nostoa 200 mg kerran päivässä voidaan harkita. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja Reyataz-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena*

Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti useisiin sytokromi-P450(CYP)-isoentsyymeihin, ja se voi estää hapettumista seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir Accord -valmisteen ja pääasiassa CYP3A- isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden yhteiskäyttö voi suurentaa näiden muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja siten voimistaa tai pidentää niiden hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Tiettyjen lääkeaineiden (esim. alpratsolaamin) kohdalla ritonaviirin CYP3A4-entsyymiin kohdistuva estovaikutus saattaa heikentyä ajan myötä. Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti myös P-glykoproteiiniin, ja se saattaa estää tämän kuljettajaproteiinin toimintaa. Ritonaviirin P-glykoproteiiniin kohdistuva estovaikutus (riippumatta siitä, käytetäänkö sitä yhdessä muiden proteaasimestäjien kanssa vai ei) saattaa heikentyä ajan myötä (esim. digoksiini ja feksofenadiini – ks allaoleva taulukko ”Ritonaviirin vaikutukset ei-antiretroviraali lääkkeisiin). Ritonaviiri saattaa indusoida CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19- isoentsyymejä ja voi siten lisätä näiden reittien kautta metaboloituvien lääkeaineiden biotransformaatiota, pienentää niiden aikaansaamaa systeemistä altistusta ja heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Tärkeitä tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasimestäjien valmisteyhteenvetoista.

#### *Lääkkeet jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin*

Seerumin ritonaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä. Siksi mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, on mäkikuisman käyttö lopetettava ja mahdollisuuksien mukaan virusten määrä veressä tarkistettava. Ritonaviirin pitoisuus veressä voi suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Ritonaviiriannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Induktiovaikutus saattaa kestää vähintään kaksi viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

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

#### *Ritonaviirin käytön vaikutukset muihin lääkkeisiin*

Yhteisvaikutukset ritonaviirin ja proteaasimestäjien, antiretroviraalien, jotka ovat muita kuin proteaasimestäjiä ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa on listattu allaolevaan taulukkoon.

#### **Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja proteaasimestäjät**

<b>Samanaikaisesti annettu lääkeaine</b>	<b>Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)</b>	<b>Ritonaviiri-annos (mg)</b>	<b>Arvioitu lääke</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenaviiri	600 12h	100 12h	Amprenaviiri <sub>2</sub>	↑ 64 %	↑ 5-kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Ritonaviirioraaliliuosta ei tule antaa lapsille samanaikaisesti amprenaviirioraaliliuoksen kanssa, koska näiden lääkkeiden sisältämät apuaineet aiheuttavat toksisuusriskin. Lisätietoa, ks. Agenerase-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Atatsanaviiri	300 24h	100 24h	Atatsanaviiri Atatsanaviiri <sup>1</sup>	↑ 86 % ↑ 2-kertainen	↑ 11-kertainen ↑ 3-7-

					kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin atatsanaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 300 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä aiemmin hoidetuilla potilailla. Lisätietoa, ks. Reyataz-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Darunaviiri	600, kerta-annos	100 12h	Darunaviiri	↑ 14-kertainen	
	Ritonaviiri suurentaa seerumin darunaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Darunaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistutaan darunaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Korkeampia ritonaviiri annoksia kuin 100 mg kahdesti päivässä ei ole tutkittu darunaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. Prezista-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Fosamprenaviiri	700 12h	100 12h	Amprenaviiri	↑ 2,4-kertainen	↑ 11-kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta (peräisin fosamprenaviirista) CYP3A4-eston takia. Fosamprenaviiria on käytettävä yhdessä ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole tutkittu ritonaviiriannoksilla, jotka ovat olleet yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lisätietoa, ks. Telzir-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Indinaviiri	800 12h	100 12h	Indinaviiri <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 12h	400 12h	Indinaviiri <sup>3</sup>	↔	↑ 4-kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava, mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuais kivien muodostumisriski saattaa suurentua.				
Nelfinaviiri	1250 12h	100 12h	Nelfinaviiri	↑ 20–39 %	ND
	750, kerta-annos	500 12h	Nelfinaviiri Ritonaviiri	↑ 152 % ↔	ND ↔

	Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa.				
Sakinaviiri	1000 12h	100 12h	Sakinaviiri <sup>4</sup> Ritonaviiri	↑ 15-kertainen ↔	↑ 5-kertainen ↔
	400 12h	400 12h	Sakinaviiri <sup>4</sup> Ritonaviiri	↑ 17-kertainen ↔	ND ↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Sakinaviiria tulee aina käyttää yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen sakinaviiriälistus on samaa luokkaa tai suurempi, kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.				

	<p>Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty yhdessä 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoksisuusriskin vuoksi sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiin kanssa.</p> <p>Lisätietoa, ks. Invirase-valmisteen tai Fortovase-valmisteen valmisteyhteenveto.</p>				
Tipranaviiri	500 12h	200 12h	Tipranaviiri	↑11-kertainen	↑29-kertainen
			Ritonavir	↓40 %	ND
	<p>Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Tipranaviiria on annettava yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. Aptivus-valmisteen valmisteyhteenveto.</p>				
	<p>ND: Ei määritetty.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa.</li> <li>2. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1 200 mg kahdesti vuorokaudessa.</li> <li>3. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa.</li> <li>4. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.</li> </ol>				
<b>Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja muut antiretroviraaliset aineet proteaasineestäjiä lukuun ottamatta</b>					
<b>Samanaikaisesti annettu lääkeaine</b>	<b>Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)</b>	<b>Ritonaviiri-annos (mg)</b>	<b>Arvioitu lääke</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Didanosiini	200 12h	600 12h 2 h myöhemmin	Didanosiini	↓13 %	↔
	<p>Ritonaviiri tulisi ottaa aterian yhteydessä ja didanosiini tyhjään mahaan, joten annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.</p>				
Delavirdiini	400 8h	600 12h	Delavirdiini <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonaviiri	↑ 50 %	↑75 %
	<p>Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, ritonaviiriannoksen pienentämistä voidaan harkita.</p>				
Efavirentsi	600 24h	500 12h	Efavirentsi	↑ 21 %	
			Ritonaviiri	↑ 17 %	
	<p>Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesioita) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksaentsyymien nousua).</p>				
Maraviroc	100 12h	100 12h	Maraviroki	↑ 161 %	↑ 28 %
	<p>Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuuksia CYP3A-eston takia. Maraviroki voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan maravirokin altistusta. Lisätietoja, ks. Celsentri-valmisteen valmisteyhteenveto.</p>				
Nevirapiini	200 12h	600 12h	Nevirapiini	↔	↔
			Ritonaviiri	↔	↔

	Ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttö ei aiheuta kliinisesti relevantteja muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.				
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 12h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
	Ritonaviirin ja raltegraviirin yhteiskäyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden laskuun.				
Tsidovudiini	200 8h	300 6h	Tsidovudiini	↓ 25 %	ND
	Ritonaviiri saattaa indusoida tsidovudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidovudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.				
	ND: Ei määritetty 1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.				
<b>Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin</b>					
<b>Samanaikaisesti annettu lääkeaine</b>	<b>Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)</b>	<b>Ritonaviiri -annos (mg)</b>	<b>Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon</b>	<b>Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C<sub>max</sub>-arvoon</b>	
<b>α1-adrenergisten reseptorien salpaajat</b>					
Alfutsosiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).				
<b>Amfetamiinijohdokset</b>					
Amfetamiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).				
<b>Kipulääkkeet</b>					
Buprenorfiini Norbuprenorfiini Glukuronidi metaboliitit	16 24h	100 12h	↑57 % ↑33 % ↔	↑ 77 % ↑108 % ↔	
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksien nousu ei johtanut kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei tämän vuoksi tarvita annettaessa näitä kahta yhdessä. Kun ritonaviiria käytetään yhdessä toisen proteaasimestäjän ja buprenorfiinin kanssa tulee erikoisannostus tarkastaa samanaikaisesti annettun proteaasimestäjän valmisteyhteenvedosta.				
Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman petidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).				
Fentanyyli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten (mukaanlukien hengityslama) huolellista seuranta suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.				
Metadoni <sup>1</sup>	5, kerta-annos	500 12h	↓36 %	↓38 %	
	Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamisessa tulee ottaa huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.				
Morfiini	Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia glukuronidaation induktion takia.				
<b>Angina pectoris -lääkkeet</b>					
Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden				

	oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö ranolatsiin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
<b>Rytmihäiriölääkkeet</b>				
Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Digoksiini	0,5 kerta-annos laskimoon	300 12h, 3 päivää	↑ 86 %	ND
	0,4 kerta-annos laskimoon	200 12h, 13 päivää	↑ 22 %	↔
	Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).			
<b>Astmalääkkeet</b>				
Teofylliini <sup>1</sup>	3 mg/kg 8h	500 12h	↓43 %	↓32 %
	Samanaikainen ritonaviirihoito voi vaatia teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n indusoinnin takia.			
<b>Sytostaatit</b>				
<u>Afatinibi</u>	20 mg:n kerta-annos	200 12h, 1 tunti ennen	↑48 %	↑39 %
	40 mg:n kerta-annos	200 12h, samanaikaisesti	↑19 %	↑4 %
	40 mg:n kerta-annos	200 12 h, 6 tuntia myöhemmin	↑11 %	↑5 %
	Seerumipitoisuudet saattavat nousta rintasyövän resistenssiproteiinin ja ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin akuutin estymisen vuoksi. AUC-arvon ja C <sub>max</sub> -arvon suurentumisen aste on riippuvainen ritonaviirin antoajasta. Afatinibin annossa yhdessä ritonaviirin kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. lisätietoja afatinibin valmisteyhteenvedosta). Afatinibiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava.			
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena. Abemasiklibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
Apalutamidi	Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviirialtistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin. Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.			
Seritinibi				
	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A- ja P-glykoproteiinin eston vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa seritinibiä yhdessä ritonaviirin kanssa. Ks. annoksen säätämistä koskevia suosituksia seritinibin valmisteyhteenvedosta. Seritinibiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava.			

Dasatinibi, nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini	Seerumin vinkristiini- tai vinblastiinipitoisuudet saattavat nousta, kun niitä annetaan yhdessä ritonaviiriin kanssa. Tämä saattaa johtaa suurentuneisiin haittavaikutusten esiintymistiheyksiin.			
Enkorafenibi	Ritonaviiriin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin enkorafenibipitoisuuksia, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja ritonaviiriin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviiriin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.			
Ibrutinibi	Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena, mikä suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ritonaviiriin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviiriin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.			
Neratinibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena. Neratinibin ja ritonaviiriin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).			
Venetoklaksi	Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenveto). Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).			
<b>Antikoagulantit</b>				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 12h	↑153 %	↑55 %
	CYP3A-entsyymien ja p-glykoproteiinin estyminen johtaa rivaroksabaanin plasmapitoisuuden nousuun ja farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa kohonneeseen verenvuodon riskiin. Tämän vuoksi ritonaviiriin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat rivaroksabaania.			
Vorapaksaari	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A-entsyymien eston vuoksi. Vorapaksaarin samanaikaista antoa ritonaviiriin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja vorapaksaarin valmisteyhteenvedosta).			
Varfariini S-varfariini	5, kerta-annos	400 12h	↑9 %	↓9 %
R-varfariini			↓33 %	↔
	CYP1A2:n ja CYP2C9:n indusointi pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviirihoiton aikana. R-varfariinipitoisuuksien lasku voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametreja tulisi seurata, mikäli varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiriin kanssa.			
<b>Antikonvulsantit</b>				
Karbamatsepiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos karbamatsepiiniä käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa.			
Natrium valproaatti lamotrigiini, fentyoiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja hoitovaikutusten			



	huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytoini voi alentaa ritonaviirin seerumipitoisuuksia.			
<b>Masennuslääkkeet</b>				
Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).			
Desipramiini	100, kerta-annos suun kautta	500 12h	↑145 %	↑22 %
	2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C <sub>max</sub> -arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa.			
Tratsodoni	50, kerta-annos	200 12h	↑2,4-kertainen	↑34 %
	Tratsodonihoitoon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.			
<b>Kihti-lääkkeet</b>				
Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuuden odotetaan suurentuvan, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa. Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen kolkisiini- ja ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla (CYP3A4-entsyymin ja P-glykoproteiinin estyminen), joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ks. kolkisiinin lääkemääräystietoja.			
<b>Antihistamiinit</b>				
Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiini välitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.			
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Infektiolääkkeet</b>				
Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden nousu, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini <sup>1</sup>	150 päivässä	500 12h	↑4-kertainen	↑2,5-kertainen
25-O-desasetyylirifabutiinimetaboliitti			↑38-kertainen	↑16-kertainen
	Rifabutiinin AUC-arvo nousee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasineistäjien kohdalla, jos proteaasineistäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Spesifiset suositukset tulee tarkistaa kyseisen proteaasineistäjän			

	valmisteyhteenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.			
Rifampisiini	Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa rajattu tieto osoittaa, että korkeita ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) annettaessa samanaikaisesti rifampisiin kanssa, sen lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäistä (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Korkea-annoksissa ritonaviirihoidossa rifampisiin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 12h	400 12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 12h	100 12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on <b>vasta-aiheista</b> vorikonatsolipitoisuuksien pienemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.			
Atovakoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Bedakviliini	Yksin ritonaviirilla tehtyä interaktiotutkimusta ei ole saatavissa. Bedakviliinin kerta-annosta ja lopinaviirin/ritonaviirin moniannosta käyttävässä interaktiotutkimuksessa bedakviliinin AUC-arvo nousi 22 %. Nousu on todennäköisesti ritonaviirin ansiota ja voimakkaampaa vaikutusta saatetaan havaita pitkittyneen samanaikaisen annon aikana. Bedakviliiniin liittyvien haittavaikutusten riskin vuoksi samanaikaista antoa on vältettävä. Jos hyöty on riskiä suurempi, bedakviliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta. Tiheämpää elektrokardiogrammin seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja bedakviliinin valmisteyhteenvedosta).			
Klaritromysiini	500 12h	200 8h	↑77 %	↑31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeuttinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan kreatiinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			
Delamanidi	Yksin ritonaviirilla tehtyä interaktiotutkimusta ei ole saatavissa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkkeiden interaktiotutkimuksessa, jossa annettiin delamanidia 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, delamanidin metaboliitin, DM-6705:n, altistuminen lisääntyi 30 %. DM-6705-metaboliittiin liittyvän pidentyneen QTc-ajan riskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seuranta koko delamanidihoidon ajan, jos delamanidin antaminen ritonaviirin kanssa katsotaan välttämättömäksi (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja delamanidin valmisteyhteenvedosta).			
Erytromysiini, itrakonatsoli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman erytromysiini- ja itrakonatsolipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			

Ketokonatsoli	200 päivässä	500 12h	↑3,4-kertainen	↑55 %
	Ritonaviiri estää CYP3A-välitteistä ketokonatsolin metaboliaa. Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät, joten ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti annetaan antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria.			
Sulfametoksatsoli/ Trimetopriimi <sup>2</sup>	800/160, kerta-annos	500 12h	↓20 % / ↑20 %	↔
	Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoidon yhteydessä.			
<b>Psykoosilääkkeet/neuroleptit</b>				
Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.			
Lurasidoni	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Ketiapiini	Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinin konsentraatio voi nousta. Ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä.			
<b>β2-salpaajat (pitkävaikutteiset)</b>				
Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten voimakasta nousua salmeterolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.			
<b>Kalsiumkanavan salpaajat</b>				
Amlodipiini, diltiatseemi, nifedipiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Endoteeli antagonisitit</b>				
Bosentaani	Bosentaanin C <sub>max</sub> ja AUC saattavat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa.			
Riosiguaatti	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-glykoproteiinin eston vuoksi. Riosiguaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja riosiguaatin valmisteyhteenvedosta).			
<b>Ergotalkaloidit</b>				
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotalkaloiden pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
<b>Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet</b>				
Sisapridi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
<b>Virusspesifiset HCV-lääkkeet</b>				
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.			

<b>HCV-proteasin estäjät</b>				
Simepreviiri	200 kerran päivässä	100 12h	↑7,2-kertainen	↑4,7-kertainen
Ritonaviiri nostaa simepreviirin plasmapitoisuutta CYP3A4:n eston välityksellä. Ritonaviirin ja simepreviirin yhteiskäyttöä ei suositella.				
<b>HMG CoA-reduktaasin estäjät</b>				
Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini	Suurelta osin CYP3A-metaboliasta riippuvaisten HMG-CoA- reduktaasin estäjien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan voimakkaasti, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, esim. rbdomyolyysia, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia riippuu vähemmän CYP3A- entsyymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiini- pitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.			
<b>Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet</b>				
Etinyyliestradioli	50 µg, kerta-annos	500 12h	↓ 40 %	↓ 32 %
Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).				
<b>Immunosuppressantit</b>				
Siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa siklosporiinin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
<b>Fosfodiesteriinin (PDE5) estäjät</b>				
Avanafili	50, kerta-annos	600 12h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
Avanafilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).				
Sildenafilfiili	100, kerta-annos	500 12h	↑ 11-kertainen	↑4-kertainen
Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafilin yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin sisällä otettava sildenafiliannos saa missään tilanteessa olla yli 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on <b>vasta-aiheista</b> , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).				
Tadalafilfiili	20, kerta-annos	200 12h	↑ 124 %	↔
Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja tadalafilin (erektiohäiriön hoitoon) yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafilia tulee pienentää tasolle max. 10 mg tadalafilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4). Kun tadalafilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafilin valmisteyhteenvetoon tutustua.				

Vardenafiili	5, kerta-annos	600 12h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
	Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on <b>vasta-aiheista</b> (ks. kohta 4.3).			
<b>Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet</b>				
Kloratsepaami, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami ja fluratsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta. Sen käyttäminen samanaikaisesti ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Ritonaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevat merkittävästi. Tästä syystä ritonaviiria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annetun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Ritonaviirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasineistäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Ritonaviiria saadaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.			
Triatsolaami	0,125, kerta-annos	200, 4 annosta	↑ > 20-kertainen	↑ 87 %
	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on <b>vasta-aiheinen</b> (ks. kohta 4.3).			
Petidiini	50, kerta-annos suun kautta	500 12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidiinimetaboliitti			↑ 47 %	↑ 87 %
	Petidiinin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on <b>vasta-aiheista</b> , sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet nousevat. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien nousu saattaa suurentaa keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.			
Alpratsolaami	1, kerta-annos	200 12h, 2 vrk	↑ 2,5-kertainen	↔
		500 12h, 10 vrk	↓ 12 %	↓ 16 %
	Ritonaviirin käytön aloittaminen esti alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiria oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia todettu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin yhteiskäytön ensimmäisinä päivinä ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktiovaikutus kehittyy.			
Buspironi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman buspironipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			

<b>Unilääkkeet</b>				
Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28 %	↑ 22 %
	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.			
<b>Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet</b>				
Bupropioni	150	100 12h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 12h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Bupropioni metaboloituu ensisijaisesti CYP2B6:n kautta. Vähentyneet bupropionitasot ovat odotettavissa, kun sitä käytetään yhdessä toistuvien ritonaviiriannosten kanssa. Tämän vaikutuksen on ajateltu johtuvan bupropionin metabolian induktiosta. Koska ritonaviiriin on osoitettu myös estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltuja annoksia ei tulisi suurentaa. Päinvastoin kuin pitkäkestoisesti annetun ritonaviiriin, bupropionin ja lyhytkestoisesti annetun pienten ritonaviiriannosten (200 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) välillä ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta. Tämä antaa viitteitä siitä, että bupropionin pitoisuuden aleneminen alkaa vasta useita päiviä yhtäaikaisesti annetun ritonaviiriin aloituksen jälkeen.			
<b>Steroidit</b>				
Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni				
	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86 %), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Samankaltaiset vaikutukset ovat mahdollisia myös muiden CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin ja triamsinolonin, käytön yhteydessä. Siksi antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiriin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa.			
Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman deksametasonipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa.			
Prednisoloni	20	200 12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa. Prednisoloni metaboliitin AUC-arvo suureni 37 % 4 päivän ja 28 % 14 päivän ritonaviiriannon aikana.			
<b>Kilpirauhashormoni-korvaushoito</b>				
Levotyroksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokseenin välillä. Levotyrokseenihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan			

	ritonaviirihoidon aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.
	ND: Ei määritetty 1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin. 2. Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.

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

Yllä lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi on syytä muistaa, että koska ritonaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, samanaikaisesti käytettävien muiden lääkeaineiden syrjäyttäminen proteiiniinsitoutumiskohdasta saattaa voimistaa terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

#### *Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

Tärkeitä tietoja lääkeyhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

Protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat: Protonipumpun estäjät ja H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkemmat tiedot haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista löytyvät samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18 %).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Suuri määrä naisia on altistunut ritonaviirille raskauden aikana (6100 elävänä syntyneitä lasta). Näistä lapsista 2800 altistui ritonaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Tiedot on saatu pääasiassa tapauksista, joissa ritonaviiria käytettiin yhdistelmähoidon osana eli terapeuttisia annoksia pienempinä annoksina muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostamiseen. Näiden tietojen perusteella ritonaviiri ei lisää synnynnäisten vaurioiden määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Ritonavir Accord -valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Ritonaviiri vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Sen vuoksi pitäisi käyttää vaihtoehtoista, tehokasta ja turvallista ehkäisy menetelmää hoidon aikana.

### Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen perusteella ritonaviiri erittyy äidinmaitoon.

Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokituille lapselle tai vaikutuksesta maidontuotantoon ei ole olemassa tietoja. 1) HIV:n tartuntariskin (HIV-negatiivisilla imeväsillä), 2) virusresistenssin kehittymisen mahdollisuuden (HIV-positiivisilla imeväsillä) ja 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuksien takia HIV-positiivisten äitien ei tule missään tapauksessa imettää lapsiaan, jos he käyttävät Ritonavir Accord -valmistetta.

### Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu ritonaviirin aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on

tiedossa oleva haittavaikutus, joka on otettava huomioon liikenteessä ja koneiden käytössä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

*Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

*Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana*

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

*Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena*

*Kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus aikuisilla potilailla*

Yleisimmän raportoitu haittavaikutus potilailla, jotka saivat ritonaviiria yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, olivat maha-suolikanavaan liittyviä (mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu (ylä- ja alavatsa)), neurologisia häiriötä (mukaan lukien parestesia ja suun parestesia) sekä väsymys tai heikkous.

Haittavaikutusten taulukko

Seuraavia keskivaikkeitä tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviiriin, on ilmoitettu. Kunkin luokan haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tapahtumat, joiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu tuntematon, havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa.



**Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen aikuispotilailla todetut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veri ja imukudos	Yleiset  Melko harvinaiset	Valkosolun määrän pieneneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia  Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmä	Yleiset  Harvinaiset	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja kasvojen turvotus  Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset  Melko harvinaiset  Harvinaiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä)  Diabetes mellitus  Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleiset  Yleiset	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia  Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuustila, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleiset	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleiset	Kohonnut verenpaine, hypotensio mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset  Yleiset	Vatsakipu (ylä- ja alavatsa), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyytitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia  Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluksaus, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)

	Yleiset	Akne
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleiset	Lihastulehdus, rhabdomyolyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys mukaan lukien astenia, punastuminen, kuumuuden tunne
	Yleiset	Kuume, painon lasku
Tutkimukset	Yleiset	Kohonnut amylaasi, vapaan ja kokonaistyroksiinin (T4) lasku
	Melko harvinaiset	Kohonnut glukoosi, kohonnut magnesium, kohonnut alkalinen fosfataasi

#### Valittujen hättävien vaikutusten kuvaus

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

#### Maetaboliset parametrit

Paino, veren rasva-arvot ja verensokeri saattavat nousta antiretrovirushoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonavirihoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien myös potilaat, joille oli kehittynyt hypertriglyseridemia. Myös joitakin kuolemantapauksia on havaittu. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV, on riski veren kohonneeseen triglyseridipitoisuuteen sekä pankreatiittiin (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoido (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriiset potilaat*

Ritonaviirin turvallisuusprofiili vähintään 2-vuotiailla lapsilla on sama kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Kokemukset ritonaviiriin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat vähäiset. Kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas otti ritonaviiriä 1 500 mg/vrk kahden päivän ajan ja ilmoitti tuntehämäisestä, jotka hävisivät, kun annosta pienennettiin. Yksi munuaisten vajaatoimintatapaus ja siihen liittyvä eosinofilia on ilmoitettu.

### Hoito

Eläimillä (hiiri ja rotta) havaittuja toksisuusoireita olivat aktiviteetin lasku, ataksia, dyspnea ja vapina. Ritonaviiriin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ritonaviiriin yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Lääkkeen liukoisuuden ja mahdollisen suolen seinämän läpi tapahtuvan eliminaation vuoksi voidaan yliannostuksen hoitoon mahdollisesti käyttää vatsahuuhtelua ja aktiivihäilyä. Koska ritonaviiri metaboloituu suureksi osaksi maksassa ja sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä lääkemääriä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiseen käyttöön tarkoitettu viruslääke, proteaasineestäjät ATC-koodi: J05A E03

#### Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

#### Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Ritonaviiri on oraalisesti vaikuttava HIV-1- ja HIV-2-aspartyyliproteaasin peptidomimeettinen estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan gag-pol polyproteiinin

esiastetta, jolloin muodostuu sellaisia morfologialtaan epäkypsiä viruksia, jotka eivät pysty infektoimaan uusia soluja. Ritonaviirilla on selektiivinen affiniteetti HIV-proteasiiniin ja sillä on vain vähäinen ihmisen aspartyyliproteasiini estävä vaikutus.

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

#### *Vaikutukset sydänsähkökäyrään*

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 45 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittaus 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurin keskimääräinen (95 % ylempään luottamusväliin sidottu) ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5,5 (7,6) annoksella 400 mg ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa. Päivänä 3 mitattu ritonaviiri-altistus oli noin 1,5-kertainen verrattuna annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettavaan vakaan tilan altistukseen. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt  $\geq 60$  ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

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

#### Resistenssi

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

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

#### Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

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

#### Käyttö aikuisilla

Vuonna 1996 loppuun viety kontrolloitu tutkimus ritonaviirilla add-on-hoitona HIV-1-positiivisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet perusteellista nukleosidianalogihoitoa ja joilla lähtötason CD4-soluarvo oli  $\leq 100$  solua/ $\mu$ l, osoitti, että kuolleisuus ja AIDSiin liittyvät tapahtumat vähenivät. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 16 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä  $-0,79 \log_{10}$  (maksimaalinen keskimääräinen lasku oli  $1,29 \log_{10}$ ) ja kontrolliryhmässä  $-0,01 \log_{10}$ . Tässä tutkimuksessa yleisimmin käytetyt nukleosidit olivat tsidovudiini, stavudiini, didanosiiini ja tsalsitabiini.

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

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

### Käyttö lapsilla

Vuonna 1998 loppuun viedyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin HIV-positiivisia, kliinisesti stabiileja lapsia, saatiin merkitsevä ero ( $p=0.03$ ) määritettävissä RNA-tasoissa kolmoishoidon (ritonaviiri, tsidovudiini ja lamivudiini) eduksi 48 viikon hoidon jälkeen.

Vuonna 2003 loppuun viedyssä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasimestäjiä tai lamivudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m<sup>2</sup> aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia annoksena 160 mg/m<sup>2</sup> aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia annoksena 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaikomusanalyseissä (ITT), 72%:lla potilaista plasman HIV-1 RNA-arvo oli vähentynyt  $\leq 400$  kopiolla/ml viikon 16 kohdalla ja 36%:lla potilaista viikon 104 kohdalla. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 loppuun viedyssä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasimestäjiä eikä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m<sup>2</sup> aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaikomusanalyseissä (ITT) plasman HIV-1 RNA-arvo laski viikkoon 48 mennessä tasolle  $\leq 400$  kopiota/ml 50 %:lla 350 mg/m<sup>2</sup> saaneista ja 57 %:lla 450 mg/m<sup>2</sup> saaneista potilaista.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Koska ritonaviirista ei ole olemassa parenteraalista valmistemuotoa, imeytymisastetta ja absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole voitu määritellä. Ritonaviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin toistoannoksilla ei-paastoavilla, vapaaehtoisilla HIV-positiivisilla aikuisilla. Toistettuina annoksina ritonaviirin kumuloituminen on hieman vähäisempää kuin mitä kerta-annoksen perusteella voisi päätellä, mikä johtuu aikaan ja annokseen liittyvästä puhdistuman lisääntymisestä (C<sub>l</sub>/F). Ritonaviirin minimipitoisuuden havaittiin pienenevän ajan kuluessa johtuen mahdollisesti entsyymi-induktiosta, mutta se näytti vakiintuvan kahden viikon kuluessa. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T<sub>max</sub>) oli noin neljä tuntia annoksen suurentamisesta huolimatta. Keskimääräinen munuaispuhdistuma oli alle 0,1 l/h ja pysyi lähes vakiona eri annoksilla.

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

---

### **Ritonaviiriannostus**

---

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

<sup>1</sup>Arvot matemaattisina keskiarvoina. Huom: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukon vaihtoehdoissa aterian jälkeen.

#### Ruoan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteen imeytymiseen

Ruoka alentaa hieman kalvopäällysteisen ritonaviiritabletin biologista hyötyosuutta. Kun annosteltiin 100 mg kalvopäällysteinen ritonaviiritabletti kohtuullisen rasvaisen (857 kcal, 31 % energiasta rasvasta) tai rasvaisen (907 kcal, 52 % energiasta rasvasta) aterian kanssa, havaittiin keskimäärin 20–23 % aleneminen ritonaviirin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoissa.

#### Jakautuminen

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

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa <sup>14</sup>C-merkityn ritonaviirin jakautumisesta kudoksiin suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudokseksi/plasma-suhteeksi noin 1, mikä tarkoittaa, että ritonaviiri jakautuu imukudoksiin. Ritonaviirin kulkeutuminen aivoihin on vähäistä.

#### Metabolia

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

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu olevan huomattavia vaikutuksia muiden proteaasintäijien (sekä muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden) farmakokinetiikkaan, ja muut proteaasintäijät saattavat vaikuttaa ritonaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

#### Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoitui pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86% radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatiotie. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeiden tulosten kanssa.

#### Erityisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja C<sub>max</sub> -arvojen välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Ritonaviirin farmakokineettisillä parametreilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä

ruumiinpainoon eikä kehon rasvattomaan massaan. Ritonaviirin plasmapitoisuudet 50–70-vuotiailla potilailla, kun annoksena oli 100 mg yhdistettynä lopinaviiriin tai suuremmilla annoksilla ilman toista proteaasimestäjä, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviirin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman muutoksia.

#### Pediatriset potilaat

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyissä kroonisissa toksisuuskokeissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuaisten. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jyrksijöillä ritonaviirilla tehdyissä kokeissa, mutta koirilla tätä ei ole havaittu. Mikroskooppitutkimus osoitti, että nämä verkkokalvomuutokset ovat sekundaarisia fosfolipidoosille. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut viitteitä lääkkeen aiheuttamista silmämuutoksista ihmisillä. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjaantuivat lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Kliiniset humaanitutkimukset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa. Munuaismuutoksia mukaan lukien tubulaarinen degeneraatio, krooninen tulehdus ja proteinuria havaittiin rotilla ja niiden uskotaan johtuvan lajille ominaisesta spontaanista sairaudesta. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia munuaisissa.

Rotilla sikiönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivenesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annostuksella. Kaneilla sikiönkehitykseen kohdistuvat toksiset vaikutukset (alkiokuolemat, poikuekoon pieneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmenivät emolle toksisella annostuksella.

Ritonaviirilla ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta *in vitro*- ja *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuului Amesin takaisinmutaatiotutkimus *S. typhimurium* ja *Escherichia coli* -

bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomiaberraatiotestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla suoritetuissa pitkäaikaisissa karsinogeenisissa tutkimuksissa hiirillä ja rotilla on havaittu tuumorisoluja, jotka ovat mahdollisesti ominaisia näille lajeille, mutta tällä ei näytä olevan vaikutusta ihmisiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletti:

Kopovidoni

Sorbitaanilaureaatti (E493)

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Hydroksipropyyliseluloosa (E463)

Talkki (E553b)

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Polysorbaatti 80 (E433)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaus: 24 kuukautta

Purkipakkaus: 3 vuotta.

Purkin avaamisen jälkeen 120 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Ritonaviiritabletit on pakattu valkoiseen lapsiturvallisella polypropyleenikierrekorkilla suljettuun HDPE-purkkiin ja Alu-Alu läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:

HDPE purkipakkaus: 30, 90 ja 120 tablettia.

Läpipainopakkaus: 30x1, 90x1 and 120x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MT nr: 34384

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 02.05.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.08.2020