

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Sandoz 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällystetty 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.

Kalvopäällysteiset ritonaviiritabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (katso kohta 5.2).

Ritonavir Sandoz -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 1000 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 1000 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.

Lapset ja nuoret: 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: Suositeltava annos Ritonavir Sandoz kalvopäällysteisiä tabletteja on 600 mg (6 tablettia) kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1200 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.

Lapset ja nuoret (vähintään 2-vuoden ikäiset): Ritonaviirin suositusannos lapsilla on 350 mg/m² suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Ritonaviirin aloitusannos on 250 mg/m² ja annosta lisätään 2-3 päivän välein 50 mg/m² kahdesti päivässä (toiset annosmuodot ja -vavuudet voivat olla käyttökelpoisempia tässä potilasryhmässä).

Vanhemmilla lapsilla oraaliannoksen vaihtoa ylläpitovaiheessa tableteiksi tulee harkita.

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta: Tällä hetkellä erityisesti tätä potilasryhmää koskevia tietoja ei ole, eikä 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 keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos ritonaviiria käytetään muiden proteaasinstäjien farmakokinetiikan tehostajana, tarkista vasta-aiheet samanaikaisesti käytettävän proteaasinstäjän 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 ritonaviirihoidon 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
Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus		
α 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	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, todennäköisyyttä (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	Ritonaviiriin (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)
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Kihti­lääkkeet	Kolkisiini	Potentiaalinen vakava ja/tai henkeäuhkaava reaktio potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 4.5).
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviiriin (500 mg kahdesti päivässä) ja rifabutiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska seerumin rifabutiinipitoisuuksien nousu lisää haittavaikutusten kuten uveiitin riskiä (ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviiriin 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 lisää 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.
Lipidejä muuntavat lääkeaineet		
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5-inhibiittori	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilifiili	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafiliin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafiliin 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)

Ritonaviiripitoisuus pienenee

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 proteaasineestäjien farmakokinetiikan tehostajana, on kaikki kyseiseen proteaasineestäjään liittyvät varoitukset ja varotoimenpiteet otettava huomioon. Siksi kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteenvedon on tutustuttava.

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 itsepintainen oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

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

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

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

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä: Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea retroviruslääkkeiden yhdistelmällä annettavaa hoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina CART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja Pneumocystis jirovecii -bakteerin aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa.

Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpyvän immuniteetin yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

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 syitä 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 verapamiilia tai atatsanaviiria). Ritonavir Sandozia 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 proteaasimestäjästä 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 sildenafiliä 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. rbdomyolyyrisiriskin) 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 yhtäaikaisesti 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: Potilaita, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A4:n estäjillä kuten ritonaviirilla, on raportoitu henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Digoksiini: Määrättäessä 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 aloittaessa 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 aloittaessa 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.

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

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 lisämunaiskuoren vajaatoiminta) haitat (ks. kohta 4.5).

Tratsodoni: Määrättäessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoitoa, 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: Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä riosiguaattialtistusta (ks. kohta 4.5).

Vorapaksaari: Yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska ritonaviiri saattaa lisätä vorapaksaarialtistusta (ks. kohta 4.5).

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

Delamanidi: Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A:n estäjän (ritonaviiri) kanssa voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos

delamanidin samanaikainen käyttö ritonaviiriin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteasainestäjien interaktioprofiilit riippuvat siitä, mitä nimenomaista proteasainestäjää käytetään.

Kuvaus mekanismeista, jotka vaikuttavat tai saattavat vaikuttaa proteasainestäjien interaktioprofiileihin, ks. kohta 4.5. Ks. myös sen proteasainestäjän 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 rifampisiin 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 efavirensin kanssa, ritonaviiri annoksen nostoa 200 mg kerran päivässä voidaan harkita. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja atatsanaviiriin valmisteyhteenvedosta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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. Ritonaviiriin ja pääasiassa CYP3A-isoentsyymiin 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 ritonaviiriin CYP3A4-entsyymiin kohdistuva estovaikutus saattaa heikentyä ajan myötä.

Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti myös P-glykoproteiiniin, ja se saattaa estää tämän kuljettajaproteiinin toimintaa.

Ritonaviiriin P-glykoproteiiniin kohdistuva estovaikutus (riippumatta siitä, käytetäänkö sitä yhdessä muiden proteasainestäjien kanssa vai ei) saattaa heikentyä ajan myötä (esim. digoksiini ja feksofenadiini – ks allaoleva taulukko ”Ritonaviiriin 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 proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

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 proteaasineistäjien, antiretroviraalien, jotka ovat muita kuin proteaasineistäjiä ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa on listattu allaolevaan taulukkoon. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja proteaasineistäjät

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C_{min}
Amprenaviiri	600 12h	100 12h	Amprenaviiri ²	↑ 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. Ritonaviiri-oraaliliuosta ei tule antaa lapsille samanaikaisesti amprenaviiri-oraaliliuoksen kanssa, koska näiden lääkkeiden sisältämät apuaineet aiheuttavat toksisuusriskin. Lisätietoa, ks. amprenaviirin valmisteyhteenvedo.					
Atatsanaviiri	300 24h	100 24h	Atatsanaviiri Atatsanaviiri ¹	↑ 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. atatsanaviirin valmisteyhteenvedo.					
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. darunaviirin valmisteyhteenvedo.					
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. fosamprenaviirin valmisteyhteenvedo.

Indinaviiri	800 12h	100 12h	Indinaviiri ³	↑ 178%	ND
			Ritonaviiri	↑ 72%	ND
	400 12h	400 12h	Indinaviiri ³	↔	↑ 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 munuaiskivien muodostumisriski saattaa suurentua.

Nelfinaviiri	1250 12h	100 12h	Nelfinaviiri	↑ 20-39%	ND
	750, kerta-annos	500 12h	Nelfinaviiri	↑ 152%	ND
			Ritonaviiri	↔	↔

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 ⁴	↑ 15-kertainen	↑ 5-kertainen
				↔	↔
	400 12h	400 12h	Ritonaviiri	↑ 17-kertainen	↔
			Sakinaviiri ⁴	↔	ND
			Ritonaviiri		↔

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 sakinaviirialtistus on samaa luokkaa tai suurempi, kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolotoksisuutta 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.

Lisätietoa, ks. sakinaviirin valmisteyhteenvedo.

Tipranaviiri	500 12h	200 12h	Tipranaviiri	↑ 11-kertainen	↑ 29-kertainen
			Ritonaviiri	↓ 40%	ND

Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Tipranaviiria on annettava yhdessä pieniannoksisen 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. tipranaviirin valmisteyhteenvedo.

ND: Ei määritetty.

1. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa.
2. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.
3. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa.
4. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja muut antiretroviraaliset aineet proteaasineestäjiä lukuun ottamatta

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Didanosiini	200 12h	600 12h 2 h myöhemmin	Didanosiini	↓ 13%	↔
Ritonaviiri tulisi ottaa aterian yhteydessä ja didanosiini tyhjään mahaan, joten annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.					
Delavirdiini	400 8h	600 12h	Delavirdiini Ritonaviiri	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, ritonaviiriannoksen pienentämistä voidaan harkita.					
Efavirentsi	600 24h	500 12h	Efavirentsi Ritonaviiri	↑ 21% ↑ 17%	
Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesioita) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksaintensiteettien nousua).					
Maraviroki	100 12h	100 12h	Maraviroki	↑ 161%	↑ 28%
Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuuksia CYP3A- eston takia. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan maravirokin altistusta. Lisätietoja, ks. maravirokin valmisteyhteenvedo.					
Nevirapiini	200 12h	600 12h	Nevirapiini Ritonaviiri	↔ ↔	↔ ↔
Ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttö ei aiheuta kliinisesti relevantteja muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikassa.					
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 12 h	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.					

Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C _{max} -arvoon
α 1-adrenergisten reseptorien salpaajat				
Alfutsosiini			Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).	
Amfetamiinijohdokset				
Amfetamiini			Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).	

Kipulääkkeet				
Buprenorfiini	16 24 h	100 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfiini			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidi metaboliitit			↔	↔
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksien nousu ei johtanut kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviiriin annoksen muuttamista ei tämän vuoksi tarvita annettaessa näitä kahta yhdessä. Kun ritonaviiria käytetään yhdessä toisen proteaasi-inhibiittorin ja buprenorfiinin kanssa tulee erikoisannostus tarkastaa samanaikaisesti annetun proteaasi-inhibiittorin valmisteyhteenvedosta.			
Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviiriin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman petidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Fentanylili	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanylipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten (mukaanlukien hengityslama) huolellista seuranta suositellaan, jos fentanyliliä käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa.			
Metadoni ¹	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.			
Angina pectoris -lääkkeet				
Ranolatsiini	Ritonaviiriin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Rytmihäiriölääkkeet				
Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviiriin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidipropafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Digoksiini	0,5 kerta-annos	300 12 h, 3	↑ 86%	ND
	laskimoon	päivää		
	0,4 kerta-annos	200 12 h, 13	↑ 22%	↔
	suun kautta	päivää		
	Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri aiheuttaa muutoksia Pglykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).			
Astmalääkkeet				
Teofylliini	3 mg/kg 8h	500 12h	↓ 43%	↓ 32%
	Samanaikainen ritonaviirihoito voi vaatia teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n indusoinnin takia.			
Sytostaatit				
Afatinibi	20 mg kerta-annos	200 12 h / 1 h ennen	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg kerta-annos	200 12 h / samanaikaisesti	↑ 19 %	↑ 4%
	40 mg kerta-annos	200 12 h / 6 h jälkeen	↑ 11 %	↑ 5 %
	Seerumin afatinibipitoisuus saattaa nousta ritonaviiriin aiheuttaman rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) sekä akuutin P-gp:n eston seurauksena. AUC- ja C _{max} -arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia käytetään yhdessä ritonaviiriin kanssa (ks. afatinibin valmisteyhteenvedo). Tarkkaile afatinibin			

	käyttöön liittyviä haittavaikuksia.			
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena. Abemasiklibin ja ritonaviiriin 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 ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviiriin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.			
	Ritonaviiriin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.			
Seritinibi	Seerumin seritinibipitoisuus voi nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n ja P-gp:n eston seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos seritinibia annostellaan yhdessä ritonaviiriin kanssa. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.			
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 CYP 3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo).			
	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).			
Antikoagulantit				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	CYP3A-entsyymin 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.			
Vorapaksaaari	Seerumin vorapaksaaaripitoisuus voi nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. Vorapaksaaarin ja ritonaviiriin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaaarin valmisteyhteenvedo).			
Varfariini	5, kerta-annos	400 12h		
S-varfariini			↑ 9%	↓ 9%
R-varfariini			↓ 33%	↔

CYP1A2:n ja CYP2C9:n indusointi pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi samanaikaisen ritonaviihoidon aikana. R-varfariinipitoisuuksien lasku voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametreja tulisi seurata, mikäli varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiirin kanssa.

Antikonvulsantit

Karbamatsepiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviiirin kanssa.
Natriumvalproaatti, lamotrigiini, fenytoiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiiri 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 ritonaviiirin kanssa. Fenytoiini voi alentaa ritonaviiirin seerumipitoisuuksia.

Masennuslääkkeet

Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiiri 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 ritonaviiiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).
Desipramiini	100 kerta-annos 500 12h ↑ 145% ↑ 22% suun kautta 2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15% ja C _{max} -arvo 67%. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviiirin kanssa.
Tratsodoni	50, kerta-annos 200 12h ↑ 2,4- kertainen ↑ 34% Tratsodonihoidon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviiirin kanssa. Tratsodonihoidon aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.

Kihti­lääkkeet

Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuuden voidaan olettaa suurentuvan kun sitä käytetään yhdessä ritonaviiirin kanssa. Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja ritonaviiirilla (CYP3A4 ja P-glykoproteiinivälitteinen estäjä), on raportoitu henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Lisätietoja ks. kolkisiinin valmisteyhteenveto.
------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Antihistamiinit

Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviiirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviiirin kanssa.

Infektiolääkkeet

Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden nousu, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini ¹ 25-O- desasetyyli rifabutiinimetaboliitti	150 päivässä	500 12h	↑ 4-kertainen ↑ 38-kertainen	↑ 2,5- kertainen ↑ 16-kertainen
	Rifabutiinin AUC-arvo nousee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasimestäjäiden kohdalla, jos proteaasimestäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Spesifiset suositukset tulee tarkistaa kyseisen proteaasimestäjän 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 rifampisiinin kanssa, sen lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäistä (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Korkea-annoksissa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 12h 200 12h	400 12h 100 12h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista 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.			
Bedakiliini	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin kerta-annos bedakiliinia ja toistuvia annoksia lopinaviiria/ritonaviiria, bedakiliinin AUC-arvo suureni 22 %. Arvon suureneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirista, ja vaikutus saattaa korostua, jos valmisteiden samanaikainen käyttö on pitkäaikaista. Bedakiliiniin liittyvien hättätapahtumien riskin vuoksi samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).			
Klaritromysiini 14-OH-klaritromysiini metaboliitti	500 12h	200 8h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	Klaritromysiinin terapeutinen 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 pienentäminen tulee harkita: jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30-60 ml/min, annosta pienennetään 50%, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75%.			
Delamanidi	Pelkkää ritonaviiria koskevia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Terveillä koehenkilöillä toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa koehenkilöt saivat 100 mg delamanidia kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 vrk ajan, altistus delamanidin metaboliitille DM-6705 suureni 30 %. Jos			

	delamanidin samanaikaista käyttöä ritonaviiriin kanssa pidetään tarpeellisena, DM 6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenvedo).
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 seurantaa suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin 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 ritonaviiriä.
Sulfametoksatsoli/ Trimetopriimi ²	800/160, kerta- 500 12h ↓ 20% / ↑ 20% ↔ annos Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoiton yhteydessä.
Psykoosilääkkeet/neuroleptit	
Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena 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 (ks. kohta 4.3).
Lurasidoni	Ritonaviiriin 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. Ritonaviiriin ja ketiapiiniin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä (ks. kohta 4.3).
β2-salpaajat (pitkävaikutteiset)	
Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten voimakasta nousua salmeterolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.
Kalsiumkanavan salpaajat	
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 ritonaviiriin kanssa.
Endoteeli antagonistit	
Bosentaani	Bosentaanin C _{max} ja AUC saattavat suurentua kun sitä käytetään yhdessä ritonaviiriin kanssa.
Riosiguaatti	Seerumin riosiguaattipitoisuus voi nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. Riosiguaatin sekä ritonaviiriin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenvedo).
Ergotalkaloidit	
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ritonaviiriin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotalkaloiden pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	
Sisapridi	Ritonaviiriin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on

vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).				
Virusspesifiset HCV-lääkkeet				
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena. Glekapreviiriin/pibrentasviiriin ja ritonaviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviiriläytökseen liittyvä suurentunut ALAT-arvon nousun riski.			
HCV-proteasiinin estäjät				
Simepreviiri	200 kerran päivässä	100 12h	↑ 7,2-kertainen	↑ 4,7-kertainen
Ritonaviiri nostaa simepreviiriin plasmapitoisuutta CYP3A4:n eston välityksellä. Ritonaviiriin ja simepreviiriin yhteiskäyttöä ei suositella.				
HMG CoA-reduktaasin estäjät				
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 ritonaviiriin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, esim. rhabdomyolysia, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviiriin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia riippuu vähemmän CYP3A-entsymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviiriin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviiriin kanssa, pienimpiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviiriin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.			
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet				
Etinyliestradioli	50 µg kerta-annos	500 12h	↓ 40%	↓ 32%
Etinyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisymenetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiriä. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofiilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).				
Immunosuppressantit				
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 ritonaviiriin kanssa.			
Lipidejä muuntavat lääkkeet				
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Ritonaviiriin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
Fosfodiesterasiinin (PDE5) estäjät				
Avanafiili	50, kerta-annos	600 12 h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
Avanafiilin ja ritonaviiriin 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				

ritonaviiriin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafiliinin yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin sisällä otettava sildenafiliannos saa missään tilanteessa olla yli 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafilin ja ritonaviiriin yhteiskäyttö on **vasta-aiheista**, jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).

Tadalafiili	20, kerta-annos 200 12h	↑ 124%	↔
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiriin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää tasolle max. 10 mg tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).		
	Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhteenvedoon tutustua.		
Vardenafiili	5, kerta-annos 600 12h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
	Vardenafiilin ja ritonaviiriin samanaikainen käyttö on vastaaiheista (ks. kohta 4.3).		
Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet			
Kloratsepaami, diatsepaami, estatsolaami, fluratssepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami	Samanaikainen ritonaviiriin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaami-, diatsepaami-, estatsolaami ja fluratssepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vastaaiheinen (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta. Sen käyttäminen samanaikaisesti ritonaviiriin kanssa saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Ritonaviiriin 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 ritonaviiriä ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annetun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Ritonaviiriin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasinästäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Ritonaviiriä 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 ritonaviiriin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).		
Petidiini	50 kerta-annos suun kautta 500 12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidiinimetaboliitti		↑ 47%	↑ 87%
	Petidiinin ja ritonaviiriin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , 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 500 12h, 10 vrk	↑ 2,5-kertainen	↔
		↓ 12%	↓ 16%
	Ritonaviiriin käytön aloittaminen esti alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiriä oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia todettu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviiriin 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.			
Unilääkkeet				
Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28%	↑ 22%
	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.			
Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet				
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 ritonaviirin on osoitettu myös estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltuja annoksia ei tulisi suurentaa. Päinvastoin kuin pitkäkestoisesti annetun ritonaviirin, 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 yhtäaikaan annetun ritonaviirin aloituksen jälkeen.			
Steroidit				
Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86%), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyin 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 ritonaviirin 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 deksametsanipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametsonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Prednisoloni	20	200 12h	↑ 28%	↑ 9%
	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Prednisoloni metaboliitin AUC-arvo suureni 37% 4 päivän ja 28% 14 päivän ritonaviiriannon aikana.			
	ND: Ei määritetty			
	1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.			
	2. Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.			
Kilpirauhashormonikorvaushoito				
Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokksiinin välillä. Levotyrokksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan ritonaviirihoiton aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.			

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 H₂-reseptorin salpaajat: Protonipumpun estäjät ja H₂-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 merkitsevässä 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 syntynyttä 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 synnynäisten vaurioiden määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. 5.3).

Ritonavir Sandozia 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 ehkäisymenetelmää 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 imeväisillä)
 - 2) virusresistenssin kehittymisen mahdollisuuden (HIV-positiivisilla imeväisillä) ja
 - 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuksien
- takia HIV-positiivisten äitien ei tule missään tapauksessa imettää lapsiaan, jos he käyttävät Ritonavir Sandozia.

Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ritonaviiria käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska huimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, se 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 raportoidut haittavaikutukset 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.

Seuraavia keskivaikeita 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 markkinoilletulon jälkeen aikuispotilailla todetut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt	Yleiset	Valkosolun määrän pieneneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, neutrofiilimäärän pieneneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia
	Melko harvinaiset	Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmän häiriöt	Yleiset	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja kasvojen turvotus
	Harvinaiset	Anafylaksia
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt	Yleiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä)
	Melko harvinaiset	Diabetes mellitus
	Harvinaiset	Hyperglykemia
Hermoston häiriöt	Hyvin yleiset	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia
	Yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuustila, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleiset	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonistohäiriöt	Yleiset	Kohonnut verenpaine, hypotensio mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Hyvin yleiset	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä

Ruoansulatuskanavan häiriöt	Hyvin yleiset	Vatsakipu (ylä- ja alavatsa), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyyttitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia
	Yleiset	Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluksitauti, pankreatiitti
Maksa- ja sappihäiriöt	Yleiset	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Hyvin yleiset	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)
	Yleiset	Akne
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudoksen häiriöt	Hyvin yleiset	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleiset	Lihastulehdus, rabdomyolyyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Yleiset	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukuelinten ja rintojen häiriöt	Yleiset	Menorragia
Yleisluontoiset ja antopaikan häiriöt	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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Metaboliset parametrit

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

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonaviirihoitoa 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 yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ritonariivin turvallisuusprofiili 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille on samanlainen kuin aikuisille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

Hoito

Ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä mukaan lukien potilaan elintoimintojen 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, proteaasin estäjä
ATC- koodi: J05A E03

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

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

vähäinen ihmisen aspartyyliproteaasia estävä vaikutus.

Ritonaviiri oli ensimmäinen proteaasimestäjä (myyntilupa myönnettiin vuonna 1996), jonka teho todistettiin kliinisiä lopputapahtumia hyödyntäneessä tutkimuksessa. Kliinisessä työssä ritonaviiriä käytetään kuitenkin lähinnä muiden proteaasimestäjien 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 ≥ 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

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

Ritonaviirin antiretroviraalisen vaikutuksen heikkeneminen liittyy pääosin proteaasimutaatioihin V82A/F/T/S ja I84V. Myös muiden proteaasigeenin mutaatioiden kertyminen (myös kohdissa 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) voi vaikuttaa ritonaviiriresistenssin kehittymiseen. Yleensä ritonaviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden kertyminen voi ristiresistenssin takia johtaa myös tiettyjen muiden proteaasimestäjien tehon heikkenemiseen. Spesifisiä tietoja proteaasimutaatioista, jotka heikentävät näiden lääkeaineiden aikaansaamaa vastetta, löytyy muiden proteaasimestäjien 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 ≤ 100 solua/ μ 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/ μ 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 $-0,42 \log_{10}$.

Ritonaviirihoidon 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 proteaasineestäjiä tai lamivudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia annoksena 160 mg/m² aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia annoksena 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaikomusanalyyseissä (ITT), 72%:lla potilaista plasman HIV-1 RNA-arvo oli vähentynyt ≤ 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 proteaasineestäjiä eikä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaikomusanalyyseissä (ITT) plasman HIV-1 RNA-arvo laski viikkoon 48 mennessä tasolle ≤ 400 kopiota/ml 50 %:lla 350 mg/m² saaneista ja 57 %:lla 450 mg/m² saaneista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Koska ritonaviirista ei ole olemassa parenteraalista valmistemuotoa, imeytymisastetta ja absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole voitu määrittellä. Ritonaviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin toistoannoksilla ei-paastavilla, 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/F). Ritonaviirin minimipitoisuuden havaittiin pienenevän ajan kuluessa johtuen mahdollisesti entsyymi-induktiosta, mutta se näytti vakiintuvan kahden viikon kuluessa. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli noin neljä tuntia annoksen suurentamisesta huolimatta. Keskimääräinen munuaispuhdistuma oli alle 0,1 l/h ja pysyi lähes vakiona eri annoksilla.

Eri ritonaviiriannostuksilla todetut farmakokineettiset parametrit on esitetty seuraavassa taulukossa. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa yksittäisen 100 mg 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 ¹	200 mg kerran päivässä	200 mg kahdesti päivässä	600 mg kahdesti päivässä
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC_{12} tai AUC_{24} (µg · h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3–5
C/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹Arvot matemaattisina keskiarvoina. Huom: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukon vaihtoehdoissa aterian jälkeen.

Ruoan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteen imeytymiseen

Ruoka alentaa hieman ritonaviiritabletin biologista hyötyosuutta. Kun 100 mg ritonaviiritabletti annosteltiin 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_{max} -arvoissa.

Jakautuminen

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

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ¹⁴C-merkityn ritonaviirin jakautumisesta kudoksiin suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudosisuhteeksi 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 mikrosomeilla osoittivat, että ritonaviiri metaboloituu pääasiassa oksidatiivisesti. Ihmisestä on löydetty neljä ritonaviirin metaboliittia. Tärkein metaboliitti on isopropyylitiatsolin oksidatiivinen metaboliitti (M-2), jolla on samantyyppinen antiviraalinen vaikutus kuin kanta-aineella. M-2:n AUC-arvo oli kuitenkin noin 3% kanta-aineen AUC-arvosta.

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu olevan 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.

Erytisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja C_{max} -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 proteaasintäijää, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kun ritonaviiria annettiin toistuvina annoksina terveille vapaaehtoisille (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh Class A ja B, 400 mg kahdesti vuorokaudessa), ei ritonaviiriä litistuksessa 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/m² kahdesti päivässä. Lapsipotilailla, jotka saivat 350 – 400 mg/m² ritonaviiria kahdesti päivässä, oli vastaavat ritonaviiripitoisuudet kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) oli yli 2-vuotiailla lapsipotilailla 1,5–1,7 kertaa nopeampi kuin aikuisilla.

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla alle 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 350 – 450 mg/m² kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa ritonaviiripitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja olivat hieman pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat

600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) pieneni iän myötä siten, että mediaaniarvot olivat alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla 9,0 l/h/m², 3–6 kuukauden ikäisillä lapsilla 7,8 l/h/m² ja 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla 4,4 l/h/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kroonisissa toksisuuskokeissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuainen. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jrsijöillä ritonaviirilla tehdyissä kokeissa, mutta koirilla tätä ei ole havaittu. Mikroskooppitutkimus osoitti, että nämä verkkokalvomutokset 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. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annostuksella. Kaneilla sikiönkehitykseen kohdistuvat toksiset vaikutukset (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen 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 *E. coli* -bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomiaberraatiotestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla suoritetuissa pitkäaikaisissa karsinogeenisissä 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 (E 493)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400 (E 1521)
Makrogoli 3350 (E 1521)
Hydroksipropyyliseelluloosa (E 463)
Talkki (E 553b)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E 433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika purkin avaamisen jälkeen: 4 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu valkoisilla, lapsiturvallisilla polypropyleenikerrekorkeilla suljettuihin valkoisiin HDPE-purkkeihin.

Pakkauskoot:

30, 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaukset:

60 (2x30) kalvopäällysteistä tablettia,

90 (3x30) kalvopäällysteistä tablettia,

180 (2x(3x30)) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32154

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.05.2020