

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ritonavir Accord 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg ritonaviiri.

INN. *Ritonavirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni valkjas kapslikujuline tablett, pikkusega ligikaudu 17,1 mm ja laiusega 9,1 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „H“ ja teisel küljel „R9“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1-nakkusega patsientide (täiskasvanud ning 2-aastased ja vanemad lapsed) ravi kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ritonaviiri tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst.

Ritonavir Accord'i õhukese polümeerikattega tablette manustatakse suukaudselt ja koos toiduga (vt lõik 5.2).

Ritonavir Accord'i õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata alla tervelt ning neid ei tohi närida, murda ega purustada.

Annustamine

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana koos teiste proteaasi inhibiitoritega, peab tutvuma vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Järgnevalt toodud HIV-1 proteaasi inhibiitoreid soovitatakse kasutada koos ritonaviiriga (farmakokineetilise toime tugevdaja) allpool loetletud annustes.

Täiskasvanud

Amprenaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Atasanaviir (300 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas).

Fosamprenaviir (700 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas).

Lopinaviir koos samas ravimvormis ritonaviiriga (lopinaviir/ritonaviir) 400 mg/100 mg või 800 mg/200 mg.

Sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Ravi alguses esimese 7 päeva jooksul sakvinaaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas), seejärel sakvinaaviir (1000 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Tipranaviir (500 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (200 mg kaks korda ööpäevas) (tipranaviiri koos ritonaviiriga ei tohi kasutada varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel).

Darunaviir (600 mg kaks korda ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg kaks korda ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) võib kasutada mõnel varem retroviirusevastast ravi saanud patsiendil. Lisainformatsiooni varem retroviirusvastast ravi saanud patsientidel üks kord ööpäevas kasutamise kohta vaata darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttest.

Darunaviir (800 mg üks kord ööpäevas) koos ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel.

Lapsed ja noorukid

Ritonaviiri soovitatakse manustada 2-aastastele ja vanematele lastele. Edasiste annustamisjuhiste saamiseks lugege teiste (ritonaviiriga samaaegseks kasutamiseks lubatud) proteaasi inhibiitorite ravimi omaduste kokkuvõtet..

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kuna ritonaviir metaboliseerub peamiselt maksas, on sõltuvalt samaaegselt manustatavast spetsiifilisest proteaasi inhibiitorist kohane kasutada ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana ettevaatusega neerupuudulikkusega patsientidel. Siiski, kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens. Täpsemate annustamisjuhiste saamiseks neerukahjustusega patsientidele tutvuge samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Maksakahjustus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidel ei tohi ritonaviiri farmakokineetilise toime tugevdajana kasutada (vt lõik 4.3). Farmakokineetiliste uuringute puudumisel stabiilse raske kompenseerimata maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh' klass C) tuleb olla ettevaatlik ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana, kuna samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori plasmakontsentratsioon võib suurened. Täpsemad soovitused ritonaviiri kasutamiseks farmakokineetilise toime tugevdajana maksakahjustusega patsientidel sõltuvad samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Täpsema annustamist puudutava info saamiseks maksakahjustusega patsientide kohta tuleb lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Täiskasvanud

Ritonavir Accord'i soovitatav annus on 600 mg (6 tabletti) kaks korda ööpäevas (kokku 1200 mg ööpäevas) suu kaudu.

Ravimi taluvust aitab parandada, kui ravi alustamisel suurendada ritonaviiri annuseid järk-järgult. Ravi

alustatakse annusega 300 mg (3 tabletti) kaks korda ööpäevas esimesel kolmel päeval. Järgneva kuni 14 päeva jooksul suurendatakse annust 100 mg (1 tablett) kaupa, kaks korda ööpäevas, kuni annuseni 600 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidele tohib annuseid 300 mg kaks korda ööpäevas manustada kuni 3 päeva.

Lapsed ja noorukid (2-aastased ja vanemad)

Ritonaviiri soovitatav annus lastele on 350 mg/m² suu kaudu kaks korda ööpäevas. Mitte ületada annust 600 mg kaks korda ööpäevas. Algannuseks on 250 mg/m², mida tõstetakse kahe- või kolmepäevaste intervallidega 50 mg/m² kaks korda ööpäevas (teised ravimvormid/tugevused võivad olla sobivamad manustamiseks sellele patsientide rühmale).

Vanematel lastel võib säilitusannuse manustamisel minna suukaudse suspensiooni pulbrilt üle tablettidele.

Annuse muutmine suukaudse suspensiooni pulbrilt tablettidele üleminekul lastel

Suukaudse suspensiooni pulbri annus	Tablettide annus
176 mg (17,6 ml) kaks korda ööpäevas	200 mg hommikul ja 200 mg õhtul
262,5 mg (26,4 ml) kaks korda ööpäevas	300 mg hommikul ja 300 mg õhtul
350 mg (35,0 ml) kaks korda ööpäevas	400 mg hommikul ja 300 mg õhtul
438 mg (43,8 ml) kaks korda ööpäevas	500 mg hommikul ja 400 mg õhtul
526 mg (52,6 ml) kaks korda ööpäevas	500 mg hommikul ja 500 mg õhtul

Ritonavir Accord'i ei soovitata kasutada noorematel kui 2-aastastel lastel, tulenevalt ohutuse ja efektiivsuse puudulikest andmetest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed näitasid, et eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Hetkel puuduvad spetsiifilised andmed selle patsientide populatsiooni kohta ja seetõttu ei saa vastavaid annustamissoovitusi esitada. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerukahjustusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi üldkliirens. Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, ei ole tõenäoline toimeaine märkimisväärne eemaldamine hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel.

Maksakahjustus

Ritonaviir metaboliseeritakse ja eritatakse organismist peamiselt maksa kaudu. Farmakokineetilised andmed näitavad, et kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2). Ritonaviiri ei tohi manustada raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed

Ritonaviiri ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb vastunäidustusi lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri manustada ei farmakokineetilise toime tugevdajana ega retroviirusvastase ravimina.

In vitro ja *in vivo* uuringute põhjal on ritonaviir tugev CYP3A- ja CYP2D6- vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonide pärssija. Järgnevalt toodud ravimite samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud. Kui ei ole märgitud teisiti, põhineb vastunäidustus ritonaviiri võimel pärssida samaaegselt manustatud ravimi metabolismi, mis viib viimase ekspositsiooni suurenemiseni ning tekib kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete risk.

Ritonaviiri võime mõjutada ensüüme võib olla annusest sõltuv. Mõnede ravimite puhul võivad vastunäidustused olla asjakohasemad siis, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, võrreldes sellega, kui seda kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (nt rifabutiin ja vorikonasool).

Ravimirühm	Konkreetne ravim rühmas	Põhjendus
Samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine või vähenemine		
Alfa-1-adrenoretseptorite antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mis võib viia raske hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5).
Analgeetikumid	Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen	Norpetidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb raske hingamisdepressiooni või hematoloogiliste häirete tekke risk, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekke risk (vt lõik 4.5).
Vähivastased ravimid	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedä tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus, kaasa arvatud maksatoksilisus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Arütmiaavastased ravimid	Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekainiid, propafenoon, kinidiin	Amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb arütmiate tekke risk ning samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed.
Antibiootikumid	Fusidiinhape	Fusidiinhappe ja ritonaviiri plasmakontsentratsioonide suurenemine.

Seenevastased ravimid	Vorikonasool	Ritonaviiri (annuses 400 mg kaks korda ööpäevas või üle selle) kasutamine koos vorikonasooliga on vastunäidustatud, kuna viimase plasmakontsentratsioon väheneb ja tema toime võib nõrgeneda (vt lõik 4.5).
Podagra ravimid	Kolhitsiin	Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel võivad tekkida tõsised ja/või eluohtlikud reaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimite tingitud raskete arütmiate tekke risk.
Mükobakterite vastased ained	Rifabutiin	Kui ritonaviiri (500 mg kaks korda ööpäevas) manustatakse koos rifabutiiniga kui retroviirusvastast ravimit, suureneb rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tagajärjel ka kõrvaltoimete (sh uveidi) tekke risk (vt lõik 4.4). Soovitused ritonaviiri kui farmakokineetilise toime tugevdaja kasutamise kohta koos rifabutiiniga on toodud lõigus 4.5.
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurenedada tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekke risk (vt lõik 4.5).
	Klosapiin, pimosiid	Klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb hematoloogiliste häirete tekke risk, samuti võivad avalduda teised nimetatud ravimitega seotud rasked kõrvaltoimed
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera derivaadid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Tungaltera derivaatide plasmakontsentratsioonide suurenemine, mis viib ägedate toksiliste toimete (sh vasospasm ja isheemia) avaldumiseni.
Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suureneb nimetatud ravimite tingitud raskete arütmiate tekke risk.
Lipiidisaldust muutvad ained HMG CoA reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb müopaatia ja sh rabdomüolüüsi tekke risk (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni

ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor		suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).
PDE5 inhibiitor	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Vastunäidustatud, kui kasutatakse ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni suurenemine vereplasmas. Seetõttu suureneb sildenafili kõrvaltoimete tekke risk (sh hüpotensioon ja minestus). Vt lõik 4.4 ja 4.5 sildenafili koosmanustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele.
	Vardenafiil	Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Rahustid/uinutid	Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne midasolaam ja triasolaam	Klorasepaadi, diasepaami, estasolaami, flurasepaami, suukaudse midasolaami ja triasolaami plasmakontsentratsioonide suurenemine. Suureneb nimetatud ravimite tingitud ülemäärase sedatsiooni ja hingamisdepressiooni tekkeoht. (Ettevaatusabinõud parenteraalselt manustatava midasolaami kasutamisel vt lõik 4.5).
Ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemine		
Taimsed preparaadid	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamisega kaasneb ritonaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemise ja kliiniliste toimete nõrgenemise oht (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ritonaviir ei ole HIV-1-infektsiooni ega AIDS-i ravim. Patsientidel, kes saavad ravi ritonaviiri või mõne teise retroviirusvastase ravimiga, võivad siiski tekkida oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-1 infektsioonist tingitud tüsistused.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt kohalikele kehtivatele juhenditele.

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb arvestada ka vastavat proteaasi inhibiitorit puudutavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid ja lugeda samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Kroonilise kõhulahtisuse või malabsorptsiooniga patsiendid

Kõhulahtisuse korral on soovitatav täiendav jälgimine. Kui ritonaviiriga ravi ajal esineb kõhulahtisust suhteliselt tihti, võib see vähendada ritonaviiri või teiste samaaegselt manustatavate ravimite imendumist ja efektiivsust (vähenenud saadavuse tõttu). Raske ja püsiv oksendamine ja/või kõhulahtisus, mida seostatakse ritonaviiri kasutamisega, võib ohustada ka neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni kahjustusega

patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni.

Hemofiilia

Kirjeldatud on verejooksude sagedasemat esinemist, sh spontaanseid nahahematoome ja hemartroose A ja B tüüpi hemofiilia patsientidel, keda raviti proteaasi inhibiitoritega. Mõnele patsiendile manustati lisaks vere VIII hüübimisfaktorit. Rohkem kui pooltel neist juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või alustati katkestatud ravi uuesti. Oletatakse põhjuslikku seost, kuigi toimemehhanism ei ole teada. Seetõttu peaksid hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenemise võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pankreatiit

Pankreatiiti tuleb kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või pankreatiidile viitavad laborianalüüside kõrvalekalded (näiteks seerumi lipaaside või amülaaside aktiivsuse tõus). Nende nähtude või sümptomitega patsientide seisundit tuleb hinnata ja Ritonavir Accord-ravi katkestada, kui pankreatiidi diagnoos on kinnitatud (vt lõik 4.8).

Immuunsuse rekonstitutsiooni põletikuline sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi (*combination antiretroviral therapy, CART*) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundit või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunsuse rekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunhepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

Maksahaigus

Kompenseerimata maksahaigusega patsientidele ei tohi ritonaviiri anda (vt lõik 4.2). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusvastast ravi, on suurem risk tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidiviiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Maksa düsfunktsiooniga (sh äge krooniline hepatiit) patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid tuleb seetõttu jälgida vastavalt tavalisele praktikale. Kui nendel patsientidel ilmneb viiteid maksahaiguse süvenemisele, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Neeruhaigus

Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens (vt ka lõik 4.2).

Tenofoviirdisoproksiilfumaraadi (DF) kliinilisel kasutamisel on teatatud neerupuudulikkusest, neerukahjustusest, kreatiniini sisalduse suurenemisest, hüpofosfateemiast ja proksimaalsest tubulopaatias (sh Fanconi sündroom) (vt lõik 4.8).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhatused.

PR-intervalli pikenedamine

Ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat asümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest kaasneva struktuurse südamehaigusega või juhtehäiretega patsientidel, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atazanaviir) koos ritonaviiriga. Ritonaviir Accord'i tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Koostoimed teiste ravimitega

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Järgnevalt toodud hoiatuste ja ettevaatusabinõudega tuleb arvestada juhul, kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina. Ei saa eeldada, et samad hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka siis, kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana (annustes 100 mg ja 200 mg). Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb tutvuda ka kõigi hoiatuste ja ettevaatusabinõudega, mis puudutavad samaaegselt manustatavat proteaasi inhibiitorit ja seetõttu tuleb allpool toodud informatsiooni kehtivuse kontrollimiseks lugeda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4.

PDE5 inhibiitorid

Eriline ettevaatus on vajalik sildenafili või tadalafiliga määramisel erektsioonihäirete raviks ritonaviiri ravil olevatele patsientidele. Ritonaviiri ja nende ravimite koosmanustamine eeldatavalt suurendab oluliselt nende kontsentratsioone ja põhjustab nendega seotud kõrvaltoimeid, sh hüpotensioon ja pikenenud erektsioon (vt lõik 4.5).

Avanafiili või vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Sildenafiliga ja ritonaviiri kooskasutamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini ja lovastatiini ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A isoensüümidest. Seetõttu ei soovitata ritonaviiri samaaegset kasutamist simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suureneb risk müopaatia (sh rhabdomyolüüs) tekkeks. Samuti on ettevaatus vajalik, kui ritonaviiri võetakse koos atorvastatiiniga, mille ainevahetus sõltub vähem CYP3A isoensüümidest. Sellisel juhul tuleb mõelda ka ritonaviiri annuste vähendamisele. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A isoensüümidest, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini ja rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A isoensüümidest ning seega ei tohiks tekkida koostoimeid ritonaviiriga. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Kolhitsiin

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nagu ritonaviir) ravi saatvatel patsientidel on kirjeldatud eluohtlikke ja surmaga lõppevaid ravimite koostoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Digoksiin

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel digoksiini võtvatele patsientidele, kuna ritonaviiri koosmanustamine digoksiiniga eeldatavalt suurendab digoksiini sisaldust. Suurenenud digoksiini sisaldus võib aja jooksul väheneda (vt lõik 4.5).

Ritonaviiri määramisel digoksiini juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini annust vähendada poole võrra patsiendi normaalsest annusest ja patsiente peab ritonaviiri ja digoksiini koosmanustamise alustamisel mitme nädala jooksul tavapärasest hoolikamalt jälgima.

Digoksiini määramisel ritonaviiri juba võtvatele patsientidele tuleb digoksiini manustamist alustada järkjärgulisemalt kui tavaliselt. Sel perioodil tuleb digoksiini taset monitoorida intensiivsemalt kui tavaliselt ning tuginedes kliinilistele, elektrokardiograafilistele ja digoksiini taseme leidudele kohandada vajadusel annuseid.

Etinüülöstradiool

Kui ritonaviiri manustatakse kas terapeutilistes või ka madalamates annustes, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etinüülöstradioli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir tõenäoliselt nende toimet ja põhjustab emaka verejookse.

Glükokortikoidid

Ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

Trasodoon

Eriline ettevaatus on vajalik ritonaviiri määramisel trasodooni kasutatavatele patsientidele. Trasodoon on CYP3A4 substraat ja ritonaviiriga koosmanustamine eeldatavalt suurendab trasodooni taset. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud ühekordse annuse koostoimeuuringutes on täheldatud kõrvaltoimetena iiveldust, pearinglust, hüpotensiooni ja sünkooopi (vt lõik 4.5).

Rivaroksabaan

Ritonaviiri ei ole soovitatav kasutada rivaroksabaani võtvatel patsientidel suurenenud veritsuse tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

Riotsiguaat

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav riotsiguaadi ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Vorapaksaar

Ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav vorapaksaari ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Bedakviliin

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniid

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenemisega. Seetõttu, kui osutub

vajalikuks delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Väikeses annuses ritonaviiri samaaegsel manustamisel proteaasi inhibiitoritega sõltub HIV-proteaasi inhibiitorite kõrvaltoimete profiil konkreetsest proteaasi inhibiitorist.

Mehhanismide ja võimalike proteaasi inhibiitorite koostoimeid mõjutavate mehhanismide kohta vt lõiku 4.5. Palun tutvuge ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Sakvinaaviir

Ritonaviiri ei tohi kasutada suuremates annustes kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremate annuste kasutamisel on täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist. Sakvinaaviiri kasutamine koos ritonaviiriga on põhjustanud raskeid kõrvaltoimeid – peamiselt diabeetilist ketoatsidoosi ja maksahäireid (eelkõige maksahaigust põdevatel patsientidel).

Sakvinaaviiri/ritonaviiri ei tohi võtta koos rifampitsiiniga seoses nende kolme ravimi koosmanustamisel tekkiva raske hepatotoksilisuse (väljendub maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisena) ohuga (vt lõik 4.5).

Tipranaviir

Tipranaviiri samaaegset manustamist koos 200 mg ritonaviiriga on seostatud kliinilise hepatiidi ja maksapuudulikkusega – täheldatud on ka mõningaid surmajuhtumeid. Eriti tähelepanelik tuleb olla patsientide suhtes, kellel on kaasuv krooniline B-hepatiit või C-hepatiit, kuna nendel patsientidel on hepatotoksiliste toimete avaldumise oht suurem.

Madalamaid kui 200 mg kaks korda ööpäevas ritonaviiri annuseid ei tohiks kasutada, kuna need võivad mõjutada kombinatsiooni efektiivsuse profiili.

Fosamprenaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud fosamprenaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada ravimkombinatsiooni ohutusprofiili ja ei ole seetõttu soovitatavad.

Atasanaaviir

Kliiniliselt ei ole hinnatud atasanaaviiri samaaegset manustamist ritonaviiriga, kui viimase annus ületab 100 mg üks kord ööpäevas. Ritonaviiri suuremad annused võivad mõjutada atasanaaviiri ohutusprofiili (kardiaalsed kõrvaltoimed, hüperbilirubineemia) ja ei ole seetõttu soovitatavad. Ainult juhul kui atasanaaviiri ja ritonaviiri manustatakse koos efavirensiga, võib kaaluda ritonaviiri annuse tõstmist tasemeni 200 mg üks kord ööpäevas. Sellisel juhul on vajalik hoolikas kliiniline monitooring. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge atasanaaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonavir Accord'il on tugev afiinsus mitmete tsütokroom P450 isoensüümide suhtes ning ta võib pärssida CYP3A4 > CYP2D6 suunal toimuvat oksüdeerumist. Ritonaviiri koosmanustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate ravimitega võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõusu, mis võib võimendada või pikendada terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid. Teatud ravimite (nt

alprasolaam) puhul võib ritonaviiri CYP3A4 metabolismi inhibeeriv toime aja jooksul taanduda. Ritonaviiril on tugev afiinsus ka P-glükoproteiini suhtes ja ta võib selle transporterit aktiivsust inhibeerida. Ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeeriv toime võib aja jooksul taanduda (nt digoksiin ja feksfenadiin – vt tabel “Ritonaviiri toimed mitteretroviirusvastastele ravimitele”), sõltumata sellest, kas teda kasutatakse koos teiste proteaasi inhibiitoritega või ilma. Ritonaviir võib indutseerida glükuronisatsiooni ja CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ning CYP2C19 kaudu toimuvat oksüdatsiooni, suurendades nende ensüümide kaudu metaboliseeritavate ravimite biotransformatsiooni, mis võib põhjustada nende ravimite biosaadavuse vähenemist, mis omakorda võib vähendada terapeutilist toimet või lühendada selle kestvust.

Ritonaviiri kasutamisel farmakokineetilise toime tugevdajana tuleb olulise koostoimeid puudutava info saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravimid, mis mõjutavad ritonaviiri sisaldust

Samaaegne liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide kasutamine võib vähendada ritonaviiri kontsentratsioone seerumis. Põhjuseks on ravimit metaboliseerivate ensüümide aktiveerimine liht-naistepuna poolt. Liht-naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi kasutada koos ritonaviiriga. Kui patsient juba tarvitab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimaluse korral kontrollida viiruste hulka veres. Vajadusel korrigeerida ritonaviiri annust. Liht-naistepuna aktiveeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast selle manustamise katkestamist (vt lõik 4.3).

Teatud ravimite (nt delavirdiin, efavirens, fenütoiin ja rifampitsiin) samaaegne manustamine võib mõjutada ritonaviiri plasmakontsentratsiooni. Need koostoimed on ära märgitud alltoodud ravimite koostoimete tabelites.

Ravimid, mida mõjutab ritonaviiri kasutamine

Ritonaviiri ja proteaasi inhibiitorite, retroviirusvastaste ainete (mitte proteaasi inhibiitorid) ja teiste mitte retroviirusvastaste ravimite vahelised koostoimed on loetletud alltoodud tabelites. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ravimite koostoimed – ritonaviir koos proteaasi inhibiitoritega

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C_{min}
Amprenaviir	600 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir ¹	↑ 64%	↑ 5 korda
Ritonaviir suurendab amprenaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: amprenaviir annuses 600 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviir annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema amprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Atasnaviir	300 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 24 tunni järel	Atasnaviir Atasnaviir ²	↑ 86% ↑ 2 korda	↑ 11 korda ↑ 3...7 korda
Ritonaviir suurendab atasnaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: atasnaviir annuses 300 mg üks kord ööpäevas ja ritonaviir annuses 100 mg üks kord ööpäevas ravikogemusega patsientidel. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema atasnaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.					
Darunaviir	600 mg üksikannusena	100 mg iga 12 tunni järel	Darunaviir	↑ 14 korda	

	Ritonaviir tõstab darunaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Terapeutilise toime kindlustamiseks peab darunaviiri manustama koos ritonaviiriga. Ritonaviiri annuste, mis ületavad 100 mg kaks korda ööpäevas, koosmanustamist darunaviiriga ei ole uuritud. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge darunaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.				
Fosamprenaviir	700 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Amprenaviir	↑2,4 korda	↑11 korda
	Ritonaviir suurendab amprenaviiri (tekib fosamprenaviirist) plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Terapeutilise toime tagamiseks tuleb fosamprenaviiri manustada koos ritonaviiriga. Kliinilistes uuringutes on ohutuse ja efektiivsuse poolest kinnitust leidnud järgmine ravimkombinatsioon: fosamprenaviir annuses 700 mg kaks korda ööpäevas ja ritonaviir annuses 100 mg kaks korda ööpäevas. Uuringute käigus ei ole ritonaviiri koos fosamprenaviiriga manustatud suuremates annustes kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema fosamprenaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.				
Indinaviir	800 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↑ 178%	ND
			Ritonaviir	↑ 72%	ND
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Indinaviir ³	↔	↑ 4 korda
			Ritonaviir	↔	↔
	Ritonaviir suurendab indinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas. Ritonaviiri (100 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel koos indinaviiriga (800 mg kaks korda ööpäevas) tuleb olla ettevaatlik kuna nefrolitiaasi tekkeoht võib olla suurenenud.				
Nelfinaviir	1250 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 20...39%	ND
	750 mg üksikannusena	500 mg iga 12 tunni järel	Nelfinaviir	↑ 152%	ND
			Ritonaviir	↔	↔
	Ritonaviir suurendab nelfinaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Ohutuse ja efektiivsuse seisukohalt ei ole selle ravimkombinatsiooni jaoks sobivaid annuseid kindlaks tehtud. Farmakokineetilise toime tugevdajana avaldab ritonaviir minimaalset kasulikku toimet annuste juures, mis on suuremad kui 100 mg kaks korda ööpäevas.				
Sakvinaaviir	1000 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaaviir ⁴	↑15 korda	↑5 korda
			Ritonaviir	↔	↔
	400 mg iga 12 tunni järel	400 mg iga 12 tunni järel	Sakvinaaviir ⁴	↑17 korda	ND
			Ritonaviir	↔	↔
	Ritonaviir suurendab sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeerimise teel. Sakvinaaviiri tohib manustada ainult koos ritonaviiriga. Ravimkombinatsioon 100 mg ritonaviiri kaks korda ööpäevas ning 1000 mg sakvinaaviiri kaks korda ööpäevas tagab rohkem kui 24 tunni jooksul samasuguse sakvinaaviiri süsteemse saadavuse nagu 1200 mg sakvinaaviiri manustamine kolm korda ööpäevas ilma ritonaviirita.				
	Kiinilises uuringus tervetel vabatahtlikel, milles uuriti rifampitsiini annuse 600 mg üks kord ööpäevas ja sakvinaaviiri annuse 1000 mg koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas koostoimeid, täheldati pärast 1 kuni 5 päeva kestnud koosmanustamist rasket hepatotsellulaarset toksilisust koos transaminaaside taseme tõusuga kuni > 20 korda üle normi ülemise piiri. Raske hepatotoksilisuse ohu tõttu ei				

tohi sakvinaaviiri/ritonaviiri koos rifampitsiiniga kasutada.

Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema sakvinaaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet.

Tipranaviir	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 12 tunni järel	Tipranaviir Ritonaviir	↑11 korda ↓40%	↑29 kord a ND
-------------	------------------------------	------------------------------	---------------------------	-------------------	---------------------

Ritonaviir tõstab tipranaviiri plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Tipranaviiri tuleb manustada koos väikese annuse ritonaviiriga, et tagada tema terapeutiline toime. Kombinatsioonis tipranaviiriga ei tohi ritonaviiri kasutada madalamates annustes kui 200 mg kaks korda ööpäevas, kuna see võib mõjutada ravimkombinatsiooni efektiivsust. Täiendava informatsiooni saamiseks peab raviarst lugema tipranaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 400 mg atasanaviiriga, mida manustati üks kord ööpäevas.
2. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 1200 mg amprenaviiriga, mida manustati kaks korda ööpäevas.
3. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 800 mg indinaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.
4. Põhineb ristul uuringul, võrdlus ainult 600 mg sakvinaaviiriga, mida manustati kolm korda ööpäevas.

Ravimite koostoimed – ritonaviir koos retroviirusvastaste ravimitega (mitte proteaasi inhibiitoritega)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Hinnatud ravim	AUC	C _{min}
Didanosiin	200 mg iga 12 tunni	600 mg 2 tunni möödudes iga 12 tunni järel	Didanosiin	↓13%	↔
Kuna ritonaviiri tuleb manustada koos toiduga, didanosiooni aga tühja kõhuga, tuleb ravimeid manustada eraldi – 2,5 tunnise intervalliga. Annuseid ei ole vaja muuta.					
Delavirdiin	400 mg iga 8 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Delavirdiin ¹ Ritonaviir	↔ ↑ 50%	↔ ↑75%
Retrospektiivsete andmete võrdlemisel tundub, et ritonaviir ei mõjuta delavirdiini farmakokineetikat. Delavirdiini ja ritonaviiri kombineerimisel võib kaaluda viimase annuste vähendamist.					
Efavirens	600 mg iga 24 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	Efavirens Ritonaviir	↑ 21% ↑ 17%	
Patsientidel, kellele manustati ritonaviiri retroviirusvastase ravimina kombinatsioonis efavirensiga, esines sagedamini kõrvaltoimeid (nt pearinglus, iiveldus, paresteesia) ja laborianalüüside kõrvalekaldeid (maksaensüümide aktiivsuse tõus).					
Maravirok	100 mg iga 12 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
Ritonaviir suurendab maraviroki plasmakontsentratsiooni CYP3A inhibeerimise tulemusena. Maraviroki võib manustada koos ritonaviiriga maraviroki biosaadavuse suurendamiseks. Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttega.					
Nevirapiin	200 mg iga 12 tunni järel	600 mg iga 12 tunni järel	Nevirapiin Ritonaviir	↔ ↔	↔ ↔
Ritonaviiri ja nevirapiini samaaegne manustamine ei muuda ritonaviiri ega					

nevirapiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Raltegraviir	400 mg üksikannus	100 mg iga 12 tunni järel	Raltegraviir	↓ 16%	↓ 1%
Ritonaviiri ja raltegraviiri samaaegne manustamine põhjustab raltegraviiri taseme väheolulist langust.					
Zidovudiin	200 mg iga 8 tunni järel	300 mg iga 6 tunni järel	Zidovudiin	↓ 25%	ND
Ritonaviir võib indutseerida zidovudiini glükuronisatsiooni ja seetõttu väheneb natuke zidovudiini plasmakontsentratsioon. Annuseid ei ole vaja muuta.					

ND: Ei ole kindlaks tehtud (*not determined*).

1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul.

Ritonaviiri toimed samaaegselt manustatavatele ravimitele (mitte-retroviirusvastased ravimid)

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi annus (mg)	Ritonaviiri annus (mg)	Toime samaaegselt manustatud ravimi AUC-le	Toime samaaegselt manustatud ravimi C _{max} -le
------------------------------	---	------------------------	--	--

Alfa1-adrenoretseptorite antagonist

Alfusosiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt alfusosiini plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3)			
------------	---	--	--	--

Amfetamiini derivaadid

Amfetamiin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suureneb amfetamiini ja tema derivaatide plasmakontsentratsioon. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist (vt lõik 4.4).			
------------	---	--	--	--

Analgeetikumid

Buprenorfiin	16 mg iga 24 tunni järel	100 mg iga 12 tunni järel	↑57%	↑ 77%
Norbuprenorfiin			↑33%	↑108%
Glükuroniidi metaboliidid			↔	↔

Buprenorfiini ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni suurenemine ei tekitanud opioidide tolerantsusega patsientide grupis kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi muutusi. Buprenorfiini või ritonaviiri annuse kohandamine nende preparaatide koosmanustamisel ei pruugi olla vajalik. Kui ritonaviiri kasutatakse koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja buprenorfiiniga, tuleb tutvuda koosmanustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega spetsiifiliste annustamisjuhiste saamiseks.

Petidiin, piroksikaam, propoksüfeen Fentanüül¹

Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt petidiini, piroksikaami ja propoksüfeeni plasmakontsentratsioone ja on seetõttu **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3). Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb fentanüüli plasmakontsentratsioon. Fentanüüli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete (sh hingamise pärssimine) hindamist.

Metadoon ¹	5 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓36%	↓38%
-----------------------	-------------------------	---------------------------	------	------

	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik metadooni annuste suurendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Annuste kohandamisel tuleb lähtuda patsiendi kliinilisest vastusest metadooni ravile.
Morfiin	Kuna ritonaviir indutseerib glükuronisatsiooni, võib samaaegsel manustamisel olla vajalik morfiini annuste vähendamine, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.

Stenokardia ravimid

Ranolasiin	Ritonaviirist tingitud CYP3A inhibeerimise tõttu suureneb tõenäoliselt ranolasiini kontsentratsioon. Samaaegne kasutamine koos ranolasiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
------------	---

Antiarütmikumid

Amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, enkainiid, flekaniid, propafenoon, kinidiin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt amiodarooni, bepridiili, dronedarooni, enkainiidi, flekaniidi, propafenooni ja kinidiini plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
---	---

Digoksiin	0,5 mg ühekordse intravenoosse annusena	300 mg iga 12 tunni järel, 3 päeva	↑ 86%	ND
	0,4 mg ühekordse suukaudse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 13 päeva	↑ 22%	↔

See koostoime võib esineda tänu ritonaviiri põhjustatud modifikatsioonile P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini väljavoolus. Selline modifikatsioon esineb sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Patsientidel, kes kasutavad ritonaviiri, võib suurenenud digoksiini kontsentratsioon aja jooksul induksiooni käigus väheneda (vt lõik 4.4).

Astmavastased ravimid

Teofülliin ¹	3 mg/kg iga 8 tunni järel	500 mg iga 12 tunni järel	↓43%	↓32%
	Ritonaviiri samaaegsel manustamisel võib olla vajalik teofüllini annuste suurenemine, kuna ritonaviir indutseerib isoensüümi CYP1A2.			

Vähivastased ravimid

Afatiniib	20 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/ 1 tund varem	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/ samaaegne manustamine	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg üksikannus	200 mg iga 12 tunni järel/6 tundi hiljem	↑ 11%	↑ 5%

Rinnavähi resistentusvalgu (BCRP) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada afatiniibi kontsentratsioon seerumis. AUC ja C_{max} väärtuste suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. Afatiniibi manustamisel koos ritonaviiriga peab olema ettevaatlik (vt afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte). Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Abematsikliib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada abematsikliibi kontsentratsioon seerumis. Abematsikliibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Apalutamiid	Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist ja viroloogilist paranemist ei pruugi toimuda. Lisaks võib koosmanustamisel ritonaviiriga suurendada kontsentratsioon seerumis, mille tagajärjel võivad tekkida rasked kõrvaltoimed, sh krambihood. Ritonaviiri manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav.
Tseritiniib	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada tseritiniibi kontsentratsioon seerumis. Tseritiniibi manustamisel koos ritonaviiriga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin, vinblastiin	Ritonaviiriga koosmanustamisel võib kontsentratsioon vereplasmas suurendada, mis põhjustab kõrvaltoimete sagedama esinemise.
Enkorafeniib	Koosmanustamisel ritonaviiriga võib suurendada kontsentratsioon seerumis, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi ja ritonaviiri samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja ritonaviiri peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.
Fostamatiiniib	Fostamatiiniibi manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada fostamatiiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusel leiate fostamatiiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.
Ibrutiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada ibrutiniibi kontsentratsioon seerumis, mis suurendab riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest ritonaviiriga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja ritonaviiri on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes
Neratiniib	CYP3A4 inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada neratiniibi kontsentratsioon seerumis. Ritonavir Accord'i ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Venetoklaks	Ritonaviirist tingitud CYP3A inhibeerimise tõttu võib suurendada venetoklaksi kontsentratsioon seerumis, mis põhjustab riski tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtte). Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Antikoagulandid

Rivaroksabaan	10 mg ühikordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑153%	↑55%
---------------	--------------------------------	------------------------------	-------	------

Vorapaksaar	CYP3A ja P-gp inhibeerimine suurendab rivaroksabaani kontsentratsiooni vereplasmas ja farmakodünaamilist toimet, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Seetõttu ei ole soovitatav rivaroksabaani võtvatel patsientidel ritonaviiri kasutada.			
	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suureneeda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis. Vorapaksaari ja ritonaviiri samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).			
Varfariin	5 mg ühekordse annusena	400 mg iga 12 tunni järel	↑9%	↓9%
S-varfariin				
R-varfariin			↓33%	↔
	Ritonaviiri samaaegsel manustamisel väheneb CYP1A2 ja CYP2C9 induktsiooni tõttu R-varfariini tase, kuid S-varfariini farmakokineetikat see eriti ei mõjutanud. R-varfariini taseme vähenemine võib viia antikoaguleeriva toime nõrgenemiseni ja seetõttu on soovitatav jälgida hüübimisinäitajaid, kui ritonaviiri manustatakse koos varfariiniga kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			

Antikonvulsandid

Karbamasepiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb karbamasepiini plasmakontsentratsioon. Karbamasepiini ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Ritonaviir indutseerib CYP2C9 kaudu toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronisatsiooni sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ning seetõttu on tõenäoline antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemine. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist. Fenütoiin võib ritonaviiri plasmataset vähendada.			

Antidepressandid

Amitriptüliin, fluoksetiin, imipramiin, nortriptüliin, paroksetiin, sertraliin	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad imipramiini, amitriptüliini, nortriptüliini, fluoksetiini, paroksetiini või sertraliini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri kui retroviirusvastase ravimi kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist (vt lõik 4.4).			
Desipramiin	100 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑145%	↑22%
	2-hüdroksümetaboliidi AUC ja C _{max} vähenesid vastavalt 15% ja 67%. Desipramiini annuseid on soovitatav vähendada, kui ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina.			
Trasodoon	50 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑2,4 korda	↑34%
	Trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus suurenes sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustati samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Trasodooni ja ritonaviiri tuleb samaaegselt kasutada ettevaatusega, alustades trasodooni manustamist madalaimast annusest ja pöörates erilist tähelepanu kliinilisele vastusele ja ravimtaluvusele.			

Podagravastased ravimid

Kolhitsiin	Kolhitsiini manustamisel koos ritonaviiriga on oodata kolhitsiini sisalduse suurenemist.			
------------	--	--	--	--

Bedakviliin	Atovakuooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat plasmakontsentratsioonide või ravi mõju hindamist. Koostoimeuuringuid ainult ritonaviiriga ei ole läbi viidud. Ühes koostoimeuuringus ühekordse bedakviliini annuse ja korduvate lopinaviiri/ritonaviiri annustega suurenes bedakviliini AUC 22% võrra. Suurenemine on tõenäoliselt tingitud ritonaviirist ning pikaajalisel koos manustamisel võib täheldada tugevamini väljendunud toimet. Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb samaaegsest manustamisest hoiduda. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).			
Klaritromütsiin	500 mg iga 12 tunni järel	200 mg iga 8 tunni järel	↑77%	↑31%
14-OH-klaritromütsiin (metaboliit)			↓100%	↓99%
Delamaniid	Kuna klaritromütsiini terapeutiline vahemik on lai, ei ole normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vaja annust muuta. Klaritromütsiini ei tohi koos ritonaviiriga manustada suuremas annuses kui 1 g ööpäevas, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 30 kuni 60 ml/min, peaks annust vähendama 50% võrra ja patsientidel, kelle kreatiniini kliirens jääb alla 30 ml/min, peaks annust vähendama 75% võrra. Ainult ritonaviiriga ei ole koostoimete uuringut läbi viidud. Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus, kus delamaniidi 100 mg kaks korda ööpäevas manustati koos lopinaviiri/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, suurenes delamaniidi metaboliidi DM-6705 ekspositsioon 30% võrra. Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos ritonaviiriga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Erütromütsiin, itrakonasool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsioonid. Erütromütsiini või itrakonasooli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Ketokonasool	200 mg ööpäevas	500 mg iga 12 tunni järel	↑3,4 korda	↑55%
	Ritonaviir inhibeerib CYP3A vahendatud ketokonasooli metabolismi. Seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise tõttu tuleb kaaluda ketokonasooli annuste vähendamist, sõltumata sellest, kas ritonaviiri manustatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana.			
Sulfametoksasool/trimetoprim ²	800/160 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓20% / ↑20%	↔
	Samaaegse ritonaviiri ravi ajal ei ole sulfametoksasooli/trimetoprimi annuste kohandamine vajalik.			

Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid

Klosapiin, pimosiid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klosapiini ja pimosiidi plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Haloperidool, risperidoon,	Kui ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina, inhibeerib ta tõenäoliselt CYP2D6 isoensüümi ja selle tulemusel suurenevad haloperidooli, risperidooni ja

tioridasiin	tioridasiini plasmakontsentratsioonid. Nende ravimite ja ritonaviiri, kui retroviirusvastase ravimi, kooskasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegne kasutamine koos lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Kvetiapiin	Ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist. Ritonaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet.			
Beeta₂-agonist (pika toimega)				
Salmeterool	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tulemusena on oodata salmeterooli plasmakontsentratsiooni väljendunud tõusu. Seetõttu ei ole kooskasutamine soovitatav.			
Kaltsiumikanali antagonistid				
Amlodipiin, diltiaseem, nifedipiin	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 isoensüümi sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad kaltsiumikanali antagonistide plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Endoteliini antagonistid				
Bosentaan	Bosentaani manustamine koos ritonaviiriga võib suurendada bosentaani maksimaalset kontsentratsiooni tasakaaluseisundis (C_{max}) ja kõveraalust pindala (AUC).			
Riotsiguaat	CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurened riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis. Riotsiguaadi ja ritonaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).			
Tungaltera derivaadid				
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tungaltera derivaatide plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
Seedetrakti motoorikat mõjustavad ained				
Tsisapriid	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt tsisapriidi plasmakontsentratsiooni ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).			
HCV otsese toimega viirusvastased ained				
Glekapreviir/pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioon võib suurened P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt. Ritonavir Accord'i ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.			
HCV proteaasi inhibiitor				
Simepreviir	200 mg üks kord ööpäevas	100 mg iga 12 tunni järel	↑7,2 korda	↑4,7 korda
	Ritonaviir suurendab simepreviiri plasmakontsentratsioone CYP3A4 inhibeerimise tulemusena. Ritonaviiri manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.			
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid				
Atorvastatiin, fluvastatiin, lovastatiin,	HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nagu lovastatiini ja simvastatiini) ainevahetus sõltub oluliselt CYP3A metabolismist ja nende plasmakontsentratsioon suureneb tõenäoliselt märkimisväärselt sõltumata sellest,			

pravastatiin,
rosuvastatiin,
simvastatiin

kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Kuna lovastatiini ja simvastatiini plasmakontsentratsioonide suurenemine võib soodustada müopaatiate (sh rabdomüolüüsi) teket on nende kasutamine koos ritonaviiriga **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3). Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A-st väiksemal määral. Kuigi rosuvastatiini eliminatsioon on sõltumatu CYP3A-st, on rosuvastatiini ja ritonaviiri koosmanustamisel täheldatud rosuvastatiini toime tugevnemist. Selle koostoime mehhanism ei ole selge, kuid võib olla põhjustatud transportervalgu inhibeerimisest. Atorvastatiini või rosuvastatiini tuleb manustada võimalikult madalates annustes, sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse samaaegselt retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana. Pravastatiini ja fluvastatiini ainevahetus ei sõltu CYP3A isoensüümidest ja koostoimeid ritonaviiriga ei ole oodata. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Etinüülöstradiool	50 µg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓ 40%	↓ 32%
-------------------	--------------------------	---------------------------	-------	-------

Kui ritonaviiri manustatakse kas retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb kaaluda alternatiivse mittehormonaalse rasestumisvastase meetodi kasutamist, kuna samaaegsel kasutamisel koos etinüülöstradioli sisaldavate kontratseptiividega vähendab ritonaviir nende plasmakontsentratsiooni. Ritonaviir tõenäoliselt muudab emaka verejooksude profiili ja nõrgendab etinüülöstradioli sisaldavate kontratseptiivide toimet (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid

Tsüklosporiin, takroliimus, everoliimus	Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suurenevad tsüklosporiini, takroliimuse ja everoliimuse plasmakontsentratsioonid. Nimetatud ravimite ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
---	---	--	--	--

Lipiidisaldust muutvad ained

Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni, tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna ritonaviir inhibeerib CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. Ritonavir Accord'i samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).			
------------	---	--	--	--

Fosfodiesteraasi PDE5 inhibiitorid

Avanafiil	50 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑ 13 korda	↑ 2,4 korda
Sildenafil	100 mg ühekordse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↑ 11 korda	↑ 4 korda
Tadalafiil	20 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel	↑ 124%	↔

Avanafiili kasutamine koos ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Erektsioonihäirete raviks tuleks sildenafili koos ritonaviiriga kasutada ettevaatusega (sõltumata sellest, kas ritonaviiri kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja ühelgi juhul ei tohiks sildenafili annus ületada 25 mg 48 tunni jooksul (vt ka lõik 4.4). Sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine on **vastunäidustatud** pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).

Tadalafiili tuleb koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) kasutada erektsioonihäirete raviks ainult ettevaatusega ja vähendatud annustel (mitte rohkem kui 10 mg tadalafiili iga 72 tunni järel) ning samas tuleb hoolikamalt jälgida ka kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4). Kui tadalafiili kasutatakse samaaegselt ritonaviiriga kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel, vaadake palun väljakirjutamise kohta tadalafiili ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vardenafiil	5 mg ühekordse annusena	600 mg iga 12 tunni järel	↑49 korda	↑13 korda
-------------	-------------------------	---------------------------	-----------	-----------

Vardenafiili kasutamine koos ritonaviiriga on **vastunäidustatud** (vt lõik 4.3).

Rahustid/uinutid

Klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam, suukaudne ja parenteraalne midasolaam	Ritonaviiri samaaegne manustamine suurendab tõenäoliselt klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaami plasmakontsentratsioone ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos ritonaviiriga võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni suurt tõusu. Ravimite koostoimeuuringuid ritonaviiri kasutamise kohta koos bensodiasepiinidega ei ole läbi viidud. Teistel CYP3A4 inhibiitoritel põhinevate andmete alusel võib eeldada, et midasolaami plasmakontsentratsioonid on märkimisväärselt suuremad, kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Seetõttu ei tohi ritonaviiri manustada koos suu kaudu manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui koos parenteraalse midasolaamiga tuleb ritonaviiri manustada ettevaatusega. Andmed parenteraalse midasolaami samaaegse kasutamise kohta koos teiste proteaasi inhibiitoritega viitavad võimalikule 3...4-kordsele midasolaami kontsentratsiooni suurenemisele vereplasmas. Kui ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab seda tegema intensiivraviüksuses või sarnases kohas, mis kindlustab põhjaliku kliinilise jälgimise ja asjakohase meditsiinilise abi respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks annus midasolaami.			
Triasolaam	0,125 mg ühekordse annusena	200 mg nelja annusena	↑>20 korda	↑87%
Petidiin	50 mg ühekordse suukaudse annusena	500 mg iga 12 tunni järel	↓62%	↓59%
Norpetidiin (metaboliit)	Petidiini ja ritonaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud , kuna suureneb metaboliidi norpetidiini kontsentratsioon vereplasmas, millel on omakorda nii analgeetiline kui KNS-i stimuleeriv toime. Norpetidiini kontsentratsiooni suurenemine vereplasmas võib suurendada KNS-i kõrvaltoimete (nt krampide) tekkeohtu – vt lõik 4.3.			
Alprasolaam	1 mg ühekordse annusena	200 mg iga 12 tunni järel, 2 päeva 500 mg iga 12 tunni järel, 10 päeva	↑2,5 korda ↓12%	↔ ↓16%
Alprasolaami metabolism pidurdus pärast ravi alustamist ritonaviiriga. Pärast 10-päevast ritonaviiri kasutamist ei täheldatud ritonaviiril mingeid inhibeerivaid toimeid. Ettevaatus on vajalik esimestel päevadel, kui alprasolaami manustatakse koos ritonaviiriga (sõltumata sellest, kas viimast kasutatakse retroviirusvastase				

Buspiroon ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja kui alprasolaami metabolismi induktsioon ei ole veel alanud. Ritonaviir inhibeerib CYP3A sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb buspirooni kontsentratsioon vereplasmas. Buspirooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.

Uinutid

Zolpideem	5 mg	200 mg nelja annusena	↑28%	↑22%
-----------	------	-----------------------	------	------

Zolpideemi võib manustada koos ritonaviiriga, kui samaaegselt jälgitakse patsienti hoolikalt ülemääraste sedatiivsete toimete ilmnemise suhtes.

Suitsetamisvastased ravimid

Bupropioon	150 mg	100 mg iga 12 tunni järel	↓22%	↓21%
	150 mg	600 mg iga 12 tunni järel	↓66%	↓62%

Bupropioon metaboliseeritakse peamiselt CYP2B6 kaudu. Bupropiooni kasutamisega kaasnev pidev ritonaviiri manustamine võib põhjustada bupropiooni taseme langust vereplasmas. See võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest. Siiski, võttes arvesse, et ritonaviir on näidanud uuringutes CYP2B6 inhibeerivat toimet *in vitro*, ei tohi bupropiooni tavalist päevaannust ületada. Erinevalt pikka aega kestnud ritonaviiri manustamisest, ei tuvastatud ritonaviiri madalate annuste lühiajalise manustamise korral (200 mg kaks korda ööpäevas kahe ööpäeva jooksul) märgatavaid koostoimeid bupropiooniga. Sellest võib järeldada, et bupropiooni taseme langus vereplasmas tekib mõne päeva jooksul pärast koosmanustamise algust ritonaviiriga.

Steroidid

Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon	Patsientidel, kes said samaaegselt ritonaviiri ja inhaleeritavaid või nina kaudu manustatavaid flutikasoonpropionaate, on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushing'i sündroomi ja neerupealiste supressiooni (kortisooli kontsentratsioon vereplasmas langes mainitud uuringus 86% võrra). Samasugused toimed võivad avalduda ka teiste CYP3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide (nt budesoniidi ja triamtsinooloni) samaaegsel manustamisel. Ritonaviiri (sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana) ja nimetatud glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama.			
Deksametasoon	Ritonaviir inhibeerib CYP3A sõltumata sellest, kas teda kasutatakse retroviirusvastase ravimina või farmakokineetilise toime tugevdajana ja selle tulemusel suureneb tõenäoliselt deksametasooni plasmakontsentratsioon. Deksametasooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist.			
Prednisoloon	20 mg	200 mg iga 12 tunni järel	↑28%	↑9%

Prednisolooni ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel soovitatakse hoolikat ravi mõju ja kõrvaltoimete hindamist. Metaboliit prednisolooni AUC suurenes 37 ja 28%, vastavalt 4 ja 14 päeva pärast ritonaviiri manustamist.

Kilpnäärme hormoonasendusravi

Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga. Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.
	ND: Ei ole kindlaks tehtud (<i>not determined</i>). 1. Põhineb paralleelse grupiga läbiviidud võrdleval uuringul. 2. Sulfametoksasooli manustati koos trimetoprimiga.

Ritonaviiri võtmisel koos disopüramiidi, meksiletiini või nefasadooniga on teatatud kardiaalsetest ja neuroloogilistest juhtudest. Ravimite koostoimeid ei saa välistada.

Kuna ritonaviir seondub ulatuslikult valkudega, tuleb lisaks ülaltoodud koostoimetele arvestada terapeutiliste ja toksiliste toimete suurenemisega samaaegselt manustatud ravimi seondumiskohtadelt väljatõrjumise tõttu.

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana, tuleb olulise koostoimeid puudutava informatsiooni saamiseks lugeda ka samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid: prootonpumba inhibiitorid ja H₂-retseptorite antagonistid (sh omeprasool ja ranitidiin) võivad põhjustada koosmanustatavate proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni vähenemist. Täpse informatsiooni saamiseks happelisust vähendavate ravimite koosmanustamise kohta tutvuge proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõttega.

Lähtudes andmetest, mis on saadud ritonaviiri poolt potentseeritud toimega proteaasi inhibiitorite manustamisel (lopinaviir/ritonaviir, atasanaviir), ei mõjuta omeprasooli või ranitidiini samaaegne manustamine märkimisväärselt ritonaviiri toimet farmakokineetilise potentseerijana hoolimata mõningasest biosaadavuse muutumisest (ligikaudu 6...18%).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal oli ritonaviirile eksponeeritud suur hulk (6100 elussündi) rasedaid, neist 2800 elussündi oli eksponeeritud raseduse esimesel trimestril. Need andmed viitavad suurel määral juhtudele, kus ritonaviiri kasutati kombinatsioonravis ja mitte ritonaviiri raviannustes, vaid madalamates annustes teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana. Need andmed ei viita sünnidefektide määra suurenemisele, võrreldes määraga, mida täheldati populatsioonipõhistes sünnidefektide seiresüsteemides. Andmed loomkatsetest on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Ritonaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Ritonaviir omab ebasoodsat toimet suukaudsetele kontratseptiividele. Seetõttu tuleb ravi ajal kasutada alternatiivset efektiivset ja ohutut kontratseptsioonimeetodit.

Imetamine

Väheste avaldatud andmete alusel on ritonaviiri leitud inimese rinnapiimas.

Puudub teave ritonaviiri toime kohta rinnaga toidetud lapsele või piimatootmisele. Kuna esineb võimalus HIV ülekandumiseks (HIV-negatiivsele lapsele), viiruse suhtes resistentsuse kujunemiseks (HIV-positiivsetel lastel) ja tõsiste kõrvaltoimete tekkeks rinnaga toidetaval lapsel, ei tohi HIV infektsiooniga naised mitte mingil tingimusel oma lapsi rinnaga toita sel ajal, kui nad saavad ravi ritonaviiriga.

Fertiilsus

Ritonaviiri mõju kohta fertiilsusele inimestel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita ritonaviiri kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Teadaolev kõrvaltoime on peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Kui ritonaviiri kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana, sõltuvad kõrvaltoimed konkreetsest samaaegselt manustatavast proteaasi inhibiitorist. Kõrvaltoimeid puudutava informatsiooni saamiseks tuleb lugeda ka vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ritonaviiri monoterapiiana või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel olid seedetrakti kõrvaltoimed (sh kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, üla- ja alakõhu valu), neuroloogilised kõrvalekalded (sh paresteesia ja oraalne paresteesia) ning väsimus/asteenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed olid oma raskusastmelt mõõdukad kuni rasked ja nende seos ritonaviiri manustamisega oli võimalik või tõenäoline. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Toimed, mille puhul on märgitud esinemissageduseks „teadmata“, on tuvastatud turustamisjärgse järelevalve käigus.

Kõrvaltoimed, mida täiskasvanud patsientidel täheldati nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Vere valgeliblede, hemoglobiini ja neutrofiilide hulga langus ja eosinofiilide hulga tõus, trombotsütopeenia Neutrofiilide hulga tõus
Immuunsüsteemi häired	Sage Harv	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja näo turse Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt Harv	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, podagra, turse ja perifeerne turse, dehüdratsioon (mis tavaliselt on seotud seedetrakti sümptomitega) Suhkurtõbi Hüperglükeemia

Närvisüsteemi häired	Väga sage Sage	Düsgeusia, oraalne ja perifeerne paresteesia, peavalu, pearinglus, perifeerne neuropaatia Unetus, ärevus, segasus, tähelepanuhäired, minestus, krambihood
Silma kahjustused	Sage	Hägune nägemine
Südame häired	Aeg-ajalt	Südamelihase infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon, sh ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne jahtumine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Farüngiit, orofarüngeaalne valu, köha
Seedetrakti häired	Väga sage Sage	Üla- ja alakõhuvalu, iiveldus, kõhulahtisus (sh elektrolüütide tasakaalu häirega raske kõhulahtisus), oksendamine, düspepsia Isutus, meteorism, haavand suus, seedetrakti veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus, pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit (sh ASAT, ALAT, GGT aktiivsuse suurenemine), bilirubiini sisalduse suurenemine veres (sh ikterus)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Sage Harv	Kihelus, nahalööve (sh erütematoosne ja makulopapulaarne) Akne Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage Sage	Artralgia ja seljavalu Müosiit, rabdomüolüüs, müalgia, müopaatia, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Neerude ja kuseteede häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Uriinikoguse suurenemine, neerukahjustus (nt oliguuria, kreatiniini sisalduse tõus) Äge neerupuudulikkus Nefrolitiaas
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage Sage	Väsimus, sh astenia, nahaõhetus, kuumatunne Palavik, kehakaalu kaotus
Uuringud	Sage Aeg-ajalt	Amülaasi sisalduse suurenemine, vaba ning üldise türoksiini taseme langus Glükoosi, magneesiumi ja alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ainult ritonaviiri või ritonaviiri koos teiste retroviirusvastaste ravimitega saanud patsientidel on täheldatud maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu viis korda üle normi või normi ülemise piiri, kliinilist hepatiiti ja ikterust.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunhepatiit). Samas, teatatud aeg haiguse puhkemiseni on varieeruvam ning haigus võib

ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Ritonaviiriga ravi saavatel patsientidel, sh hüpertriglütserideemiaga patsientidel, on täheldatud pankreatiiti, mis on osadel juhtudel lõppenud surmaga. Kaugelearenenud HIV haigusega patsientidel võib olla suurem risk triglütseriidide tõusu ja pankreatiidi tekkeks.

Teatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ritonaviiri ohutusprofiil 2-aastastel ja vanematel lastel on sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Andmed ägeda üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Üks patsient võttis kliinilise uuringu ajal 1500 mg ritonaviiri ööpäevas kaks päeva ja teatas paresteesia tekkest, mis möödus pärast annuse langetamist. Teatatud on ühest neerupuudulikkuse juhust, millega kaasnes eosinofiilia.

Loomadel täheldatud toksilisuse nähtudena (hiired ja rotid) on kirjeldatud aktiivsuse vähenemist, ataksiat, düspnoed ja treemoreid.

Ravi

Spetsiifiline antidoot ritonaviiri üleannustamise vastu puudub. Ritonaviiri üleannustamise puhul kasutatakse üldist toetavat ravi, sh eluliste näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Seoses lahustuvuse ja võimaliku transintestinaalse eliminatsiooniga on soovitatav üleannustamise ravis kasutada ka maoloputust ja aktiivsõe manustamist. Kuna ritonaviiri metaboliseeritakse ulatuslikult maksas ja ta on suures osas valkudele seondunud, ei aita dialüüs tõenäoliselt ravimit olulisel määral organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid
ATC-kood: J05AE03

Ritonaviiri manustamine farmakokineetilise toime tugevdajana

Ritonaviir inhibeerib tugevalt CYP3A isoensüümide poolt vahendatud metabolismi ning tugevdab seega farmakokineetilist toimet. Farmakokineetilise toime tugevnemine sõltub samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismirajast ja samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori mõjust ritonaviiri metabolismile. Maksimaalne samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismi pärssimine saavutatakse ritonaviiriga annustes 100 mg ööpäevas kuni 200 mg kaks korda ööpäevas – see sõltub ka konkreetsest proteaasi inhibiitorist endast. Täiendava info saamiseks ritonaviiri toime kohta samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori metabolismile, vaadake lõiku 4.5 ja lugege vastava samaaegselt manustatava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ritonaviiri manustamine retroviirusvastase ravimina

Ritonaviir on suukaudselt toimiv peptidomimeetiline HIV-1 ja HIV-2-aspartüülproteasid inhibiitor. HIV proteaasi inhibeerimise tulemusena tekib ensüüm, mis ei ole võimeline töötleva gag-pol polüproteiini eellast. Selle tulemusena toodetakse HIV osakesi, mille morfoloogia on ebaküps ja mis ei suuda nakatada uusi rakke. Ritonaviiril on selektiivne afiinsus HIV-proteaasi suhtes ja vähene pärssiv toime inimese aspartüülproteasidesse.

Ritonaviir oli esimene proteaasi inhibiitor (heakskiidetud 1996), mille efektiivsust tõestati ka kliinilistes uuringutes. Ritonaviiri metabolismi pärssivate omaduste tõttu kasutatakse teda kliinilises praktikas siiski peamiselt teiste proteaasi inhibiitorite farmakokineetilise toime tugevdajana (vt lõik 4.2).

Toimed elektrokardiogrammidele

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuvuuringus 45-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalne keskmine (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevus platseebogrupi ja ritonaviirigrupi (400 mg kaks korda ööpäevas) vahel oli 5,5 (7,6). Kolmandal päeval oli ritonaviiri ekspositsioon ligikaudu 1,5 korda kõrgem, võrreldes 600 mg kaks korda ööpäevas manustatud annuse puhul esineva ekspositsiooniga tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli ≥ 60 ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus ritonaviiri saanud patsientidel ilmnas kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,0...24,0 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 252 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Resistentsus

In vitro on selekteeritud ritonaviirresistentseid HIV-1 isolaate ja neid on isoleeritud ka patsientidelt, kes said ravi ritonaviiri terapeutiliste annustega.

Ritonaviiri retroviirusvastase toime langus on eeskätt seotud proteaasi mutatsioonidega V82A/F/T/S ja I84V. Ritonaviirresistentsuse kujunemises võib rolli mängida ka teiste proteaasi geeni mutatsioonide (sh mutatsioonid positsioonidel 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) akumulatsioonidega. Ristuva resistentsuse tõttu võib ritonaviirresistentsuse kujunemises olulist rolli mängivate mutatsioonide akumulatsiooniga üldiselt kaasneda ka viiruse tundlikkuse vähenemine teiste proteaasi inhibiitorite suhtes. Spetsiifilise informatsiooni saamiseks proteaasi mutatsioonide kohta, mida seostatakse viiruse vähenenud tundlikkusega nimetatud ainete suhtes, tuleb tutvuda vastava proteaasi inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõtte või ametlike pidevalt uuendatavate juhistega.

Kliinilise farmakodünaamika andmed

Ritonaviiri toimet (üksi või koos teiste retroviirusvastaste ainetelega) haiguse aktiivsuse bioloogilistesse markeritesse, nagu CD4 rakkude arv ja viiruse RNA, on hinnatud mitmetes HIV-1 nakkusega patsientidel läbiviidud uuringutes. Kõige olulisemad uuringud on äratoodud järgnevalt.

Kasutamine täiskasvanutel

Kontrolliga uuringus (lõppes 1996) raviti ritonaviiriga (annuste tõstmisel) HIV-1 nakkusega patsiente, kes olid eelnevalt saanud ulatuslikku ravi nukleosiidi analoogidega ja kelle CD4 rakkude algväärtus oli ≤ 100 rakku/ μ l. Uuring näitas suremuse ja AIDSist tingitud tüsistuste vähenemist. 16 nädala möödudes oli ritonaviirigrupis keskmine HIV RNA taseme muutus algväärtusest $-0,79 \log_{10}$ (maksimaalne langus keskmiselt: $1,29 \log_{10}$) võrreldes kontrollgrupis saadud muutusega $-0,01 \log_{10}$. Selles uuringus olid kõige sagedamini kasutatud nukleosiidideks zidovudiin, stavudiin, didanosiin ja zaltsitabiin.

Uuringus (lõppes 1996) kergema staadiumi HIV-1 nakkusega patsientidel (CD4 200–500 rakku/ μ l), kes ei olnud eelnevalt saanud retroviirusvastast ravi, vähendas ritonaviir kombinatsioonis zidovudiiniga või ilma viiruse hulka plasmas ja suurendas CD4 arvu. Keskmine muutus algväärtusega võrreldes rohkem kui 48 nädala möödudes oli HIV RNA tasemete osas järgmine: $-0,88 \log_{10}$ ritonaviiri grupis

versus $-0,66 \log_{10}$ ritonaviiri + zidovudiini grupis versus $-0,42 \log_{10}$ zidovudiini grupis.

Suure viiruse hulga puhul tuleks kaaluda ritonaviirravi jätkamist võimaliku resistentsuse tekke tõttu, nagu kirjeldatud lõigus 4.1.

Kasutamine lastel

Avatud uuringus (lõppes 1998) HIV nakkusega kliiniliselt stabiilsetel lastel esines pärast 48-nädalast ravi statistiliselt oluline erinevus ($p = 0,03$) RNA määratavate tasemetes osas, mis rääkis kolmikravi kasuks (ritonaviir, zidovudiin ja lamivudiin).

2003. aastal lõppenud uuringus, kus 50-le HIV-1 infektsiooniga lapsele (vanuses 4 nädalat kuni 2 aastat), kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitorit ega lamivudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m² iga 12 tunni järel koos zidovudiiniga annuses 160 mg/m² iga 8 tunni järel ning lamivudiini annuses 4 mg/kg iga 12 tunni järel. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 72% ja 36% patsientidest vähenes vastavalt 16. ja 104. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml. Mõlema annustamisrežiimi puhul oli reaktsioon ravile ühesugune igas vanuses patsientide hulgas.

2000. aastal lõppenud uuringus, kus 76-le HIV-1 infektsiooniga lapsele vanuses 6 kuud kuni 12 aastat, kes ei olnud saanud proteaasi inhibiitoritega lamivudiini ja/või stavudiini, manustati ritonaviiri annuses 350 või 450 mg/m² iga 12 tunni järel koos lamivudiini ja stavudiiniga. Analüüsid ravimit saanud patsientidel näitasid, et 50% ja 57% patsientidest, kes olid vastavalt annuse 350 ja 450 mg/m² rühmas, vähenes 48. nädalaks HIV-1 RNA sisaldus vereplasmas ≤ 400 koopiani/ml.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ritonaviiril parenteraalne ravimvorm puudub ja seetõttu ei ole imendumise ulatust ja absoluutset biosaadavust kindlaks tehtud. Ritonaviiri farmakokineetikat korduvannuste manustamisel uuriti täiskõhuga täiskasvanud HIV-positiivsetel vabatahtlikel. Korduvannuste puhul on ritonaviiri kuhjumine pisut väiksem kui üksikannuse puhul oodatud. Seda seoses nähtava kliirensi (Cl/F) ajast ja annusest sõltuva suurenemisega. Ritonaviiri minimaalsed kontsentratsioonid vähenesid aja jooksul (tõenäoliselt ensüümide aktivatsiooni tulemusena), kuid see langus stabiliseerus teise nädala lõpuks. Aeg maksimaalse kontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseks jäi annuste tõstmisel ligikaudu 4 tunniks muutumatuks. Renaalne kliirens oli keskmiselt alla 0,1 l/h ja suhteliselt muutumatu kogu annusevahemikus.

Alltoodud tabelis on esitatud farmakokineetilised parameetrid, mida jälgiti ainult ritonaviiri manustamisel erinevates annustamisskeemides. Ritonaviiri kontsentratsioon vereplasmas on sarnane, kui manustatakse üks 100 mg tablett või üks 100 mg želatiinist pehmekapsel täiskõhuga.

Ritonaviiri annustamisrežiim					
	100 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas ¹	200 mg üks kord ööpäevas	200 mg kaks korda ööpäevas	600 mg kaks korda ööpäevas
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC ₁₂ või 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
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Väärtused on esitatud geomeetriliste keskmistena. Märkus: kõigi annustamisrežiimide korral manustati ritonaviiri pärast sööki.

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit vähendab veidi ritonaviiri õhukese polümeerikattega tableti biosaadavust. Ühe 100 mg ritonaviiri õhukese polümeerikattega tableti manustamist koos mõõdukalt rasvase toiduga (857 kcal, 31% kaloreid rasvast) või kõrge rasvasisaldusega toiduga (907 kcal, 52% kaloreid rasvast) seostatakse ritonaviiri AUC ja C_{max} keskmiselt 20...23% vähenemisega.

Jaotumine

Ritonaviiri näiv jaotusruumala (VB/F) oli ligikaudu 20...40 l pärast ühekordset 600 mg annust. Ritonaviiri seonduvus plasmavalkudega oli inimesel ligikaudu 98...99% ja see on konstantne kontsentratsioonide vahemikus 1,0...100 µg/ml. Ritonaviir seondub sarnase afiinsusega nii inimese alfa 1-happe glükoproteiini (AAG) kui ka inimeses seerumi albumiiniga (HSA). Kudedesse jaotumise uuringud ¹⁴C-märgistatud ritonaviiriga näitasid, et rottidel saavutati suurimad kontsentratsioonid maksas, neerupealistes, pankreases, neerudes ja kilpnäärmes. Rottide lümfisõlmedes mõõdetud koe ja plasma vaheline suhe oli ligikaudu 1, mis viitab ritonaviiri jaotumisele lümfaatilisse koosse. Ritonaviir jõuab ajju minimaalselt.

Biotransformatsioon

Ritonaviiri puhul on täheldatud ulatuslikku metaboliseerumist maksa tsütokroom P450 süsteemi poolt, seda peamiselt CYP3A isoensüümi perekonna ja vähesemal määral CYP2D6 isovormi poolt. Loomkatsed ja samuti *in vitro* eksperimendid inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et ritonaviir läbis peamiselt oksüdatiivse metabolismi. Inimestel on kindlaks tehtud neli ritonaviiri metaboliiti. Peamiseks metaboliidiks on isopropüülitasooli oksüdeerimisel saadud metaboliit (M-2), mille viirusevastane aktiivsus on sarnane lähteravimile. M-2 metaboliidi AUC oli aga ligikaudu 3% lähteravimi AUC-st.

On näidatud, et ritonaviir mõjutab ka madalates annustes oluliselt teiste proteaasi inhibiitorite (ja ka teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite) farmakokineetikat ja teised proteaasi inhibiitorid võivad mõjutada ka ritonaviiri farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

Eritumine

Inimestel läbiviidud uuringud radioaktiivselt märgistatud ritonaviiriga näitasid, et ritonaviiri eliminatsioon toimus peamiselt üle hepatobiliaarsüsteemi – ligikaudu 86% radioaktiivselt märgistatud toimeainest sedastati väljaheitest, millest osa on tõenäoliselt imendumata ritonaviir. Nendes uuringutes ei leitud, et renaalne eliminatsioon oleks ritonaviiri peamiseks eritumisteedeks. Need andmed on kooskõlas loomkatsetuste tulemustega.

Patsientide erirühmad

Naiste ja meeste vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi AUC ja C_{max} väärtuste osas. Ritonaviiri farmakokineetilised näitajad ei olnud statistiliselt oluliselt seotud kehakaalu või keha lihassmassiga. Ritonaviiri ekspositsioon plasmas 50...70 aasta vanustel patsientidel annuse juures 100 mg kombinatsioonis lopinaviiriga või suuremate annuste juures ilma teiste proteaasi inhibiitoriteta on sarnane noortel täiskasvanutel täheldatuga.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Ritonaviiri korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele (500 mg kaks korda ööpäevas) ja kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega isikutele (Child Pugh klass A and B, 400 mg kaks korda ööpäevas) ei erinenud ritonaviiri saadavus pärast annuse normaliseerumist gruppide vahel oluliselt.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ritonaviiri farmakokineetikat hinnatud. Kuna ritonaviiri renaalne kliirens on aga ebaoluline, ei vähene neerupuudulikkusega patsientidel tõenäoliselt ka organismi totaalne kliirens.

Lapsed

Ritonaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega üle kahe aasta vanustel lastel, kes said 250 mg/m²...400 mg/m² ritonaviiri kaks korda ööpäevas. Lastele 350...400 mg/m²

ritonaviiri manustamisel kaks korda ööpäevas saadud ritonaviiri kontsentratsioonid olid võrreldavad täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda ööpäevas manustamisel saadud näitajatega. Kõigis annusegruppides oli üle kahe aasta vanustel lastel ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) läbivalt ligikaudu 1,5 kuni 1,7 korda kiirem kui täiskasvanutel.

Ritonaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilisi omadusi hinnati HIV-nakkusega alla kahe aasta vanustel lastel, kes said ritonaviiri annuses 350 kuni 450 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selles uuringus olid ritonaviiri kontsentratsioonid väga varieeruvad ja pisut madalamad võrreldes täiskasvanutele 600 mg (ligikaudu 330 mg/m²) ritonaviiri kaks korda ööpäevas manustamisel saadud kontsentratsioonidega. Kõigis annusegruppides vähenes ritonaviiri peroraalne kliirens (Cl/F/m²) vanuse kasvades ja keskmised väärtused olid 9,0 l/h/m² alla 3-kuustel lastel, 7,8 l/h/m² 3...6-kuustel lastel ja 4,4 l/h/m² lastel vanuses 6...24 kuud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes loomadega olid peamisteks sihtorganiteks maks, silma võrkkest, kilpnääre ja neerud. Maksamuutused hõlmasid maksarakke, sapiteid ning fagotsüüte ja sellega kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine. Võrkkesta pigmentepiteeli hüperplaasiat ja võrkkesta degeneratsiooni on täheldatud kõikides närilistega läbiviidud uuringutes, kuid mitte koerte puhul. Ultrastruktuuriliste uuringute põhjal võivad need võrkkesta muutused olla tekkinud sekundaarsena fosfolipidoosile. Kliinilistes uuringutes ei ole aga inimestel ilmnenud ravimist tingitud muutusi silmades. Kõik kilpnäärme muutused taandusid pärast ritonaviiri võtmise lõpetamist. Kliinilised uuringud inimestel pole näidanud kliiniliselt olulisi muutusi kilpnäärme talitluse testides. Neerumuutuste alla kuulusid neerutorukeste degeneratsioon, krooniline põletik ja proteiinuuria rottidel. Need arvatakse olevat seotud liigispetsiifilise spontaansse haigusega. Kliinilistes uuringutes ei ole samuti täheldatud kliiniliselt olulisi neeruhäireid.

Arengutoksilisus, mida täheldati rottidel (embrüoletaalsus, vähenenud loote kehakaal ja hilinevad luustumine ning vistseraalsed muutused, sh hilinevad munandite laskumine), esines peamiselt emasloomale toksiliste annuste juures. Arengutoksilisus, mida täheldati küülikutel (embrüoletaalsus, vähenenud pesakonna suurus ja vähenenud loote kaal), esines emasloomale toksiliste annuste juures.

Ritonaviiri ei peetud mutageenseks ega klastogeenseks *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, sh Ames'i bakteriaalne pöördmutatsiooni uuring *S. typhimurium* ja *Escherichia coli* mikroobidel, hiire lümfoomi uuring, hiire mikronukleuse test ja kromosomaalse aberratsiooni test inimese lümfotsüütidel.

Pikaajalised kartsinogeensuse uuringud ritonaviiriga hiirtel ja rottidel näitasid tumorigeenet toimet, mis on spetsiifiline nendele liikidele ja mida ei peeta inimeste puhul oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett:

Kopovidoon
Sorbitanlauraat (E493)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerikate:

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Talk (E553b)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister: 24 kuud
Pudel: 3 aastat
Pärast pudeli esmakordset avamist: 120 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ritonavir Accord'i tabletid on pakendatud valgesse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelisse, millel on valge lastekindel (keeratav) polüpropüleenist kork ja alu/alu blistrisse.

Pakendi suurused:
HDPE-pudel: 30, 90 ja 120 tabletti.
Perforeeritud blister üksikannuste jaoks: 30x1, 90x1 ja 120x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

934417

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021