

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra (*ritonavirum*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 87,75 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Dzeltena, aptuveni 19,1 x 10,2 mm liela kapsulas formas, abpusēji izliekta, apvalkota tablete ar slīpām malām, kurai vienā pusē ir iespiedums "M163", bet otra puse ir bez iespieduma.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ritonavīrs kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem ir paredzēts ar HIV-1 inficētu pacientu (pieaugušo un bērnu, kas ir 2 gadus veci vai vecāki) ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ritonavir Mylan jālieto tādu ārstu uzraudzībā, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

### Devas

#### *Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana*

Kad ritonavīru lieto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem, jāņem vērā konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksts.

Tālāk minētie HIV-1 proteāzes inhibitori (PI) apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju norādītajās devās.

#### *Pieaugušajiem*

600 mg amprenavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā.

300 mg atazanavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā.

700 mg fosamprenavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā.

Lopinavīra un ritonavīra kombinētā zāļu formā (lopinavīrs/ritonavīrs) 400 mg/100 mg vai 800 mg/200 mg.

1000 mg sahinavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (*ART*).

Uzsākt terapiju pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši *ART*, pirmās 7 dienas ar 500 mg sahinavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā, pēc tam 1000 mg sahinavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā.

500 mg tipranavīra divreiz dienā kopā ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā (pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju, tipranavīru nedrīkst lietot kopā ar ritonavīru).

600 mg darunavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši ART. Dažiem pacientiem, kuri jau iepriekš saņēmuši ART, var lietot 800 mg darunavīra vienu reizi dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā. Sīkāku informāciju par lietošanu vienu reizi dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši ART, skatīt darunavīra zāļu aprakstā. 800 mg darunavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ART.

#### *Bērniem un pusaudžiem*

Ritonavīru iesaka bērniem no 2 gadu vecuma. Tālākos norādījumus par devām lasiet citu proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā, kuri apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Ritonavīrs primāri tiek metabolizēts aknās, tāpēc tas var būt piemērots uzmanīgai lietošanai par farmakokinētikas pastiprinātāju pacientiem ar nieru mazspēju, ņemot vērā konkrēto proteāzes inhibitoru, ar ko to lieto kopā. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama kopējā organisma klīrensa samazināšanās. Konkrētu informāciju par devām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem lasiet vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā (ZA).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju nedrīkst dot pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav veikti farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar stabiliem, smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bez dekompensācijas, tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jo iespējams paaugstināts vienlaikus lietotā PI līmenis. Konkrēti ieteikumi par ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir atkarīgi no proteāzes inhibitora, ar ko tas tiek lietots vienlaikus. Konkrētu informāciju par devām šai pacientu grupai lasiet vienlaikus lietotā PI zāļu aprakstā.

##### *Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošana*

##### *Pieaugušajiem*

Ritonavīra ieteicamā deva ir 600 mg (6 tabletes) divreiz dienā (kopā 1200 mg dienā) perorāli.

Pakāpeniska ritonavīra devas palielināšana terapijas sākumā var palīdzēt uzlabot zāļu panesamību. Ārstēšana jāsāk ar 300 mg (3 tabletes) divreiz dienā 3 dienas, pēc tam deva jāpalielina pa 100 mg (1 tabletei) divreiz dienā līdz 600 mg divreiz dienā ne ilgāk kā 14 dienu laikā. Pacienti nedrīkst lietot 300 mg divreiz dienā ilgāk nekā 3 dienas.

##### *Pediātriskā populācija (2 gadus veciem vai vecākiem bērniem)*

Ritonavīra ieteicamā deva bērniem ir 350 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā perorāli, un deva nedrīkst pārsniegt 600 mg divreiz dienā. Ritonavīra sākumdevai jābūt 250 mg/m<sup>2</sup>, pēc tam deva ar 2 – 3 dienu starplaiku jāpalielina pa 50 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā.

Cita zāļu forma/stiprums var būt piemērotāks lietošanai šajā populācijā.

Vecākiem bērniem ir iespējams uzturošās terapijas laikā tabletes aizstāt ar citām zāļu formām.

## 1. tabula. Devas bērniem pārejai no pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai uz tabletēm

Deva pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai	Deva tabletēm
175 mg (2,2 ml) divreiz dienā	200 mg no rīta un 200 mg vakarā
350 mg (4,4 ml) divreiz dienā	400 mg no rīta un 300 mg vakarā
437,5 mg (5,5 ml) divreiz dienā	500 mg no rīta un 400 mg vakarā
525 mg (6,6 ml) divreiz dienā	500 mg no rīta un 500 mg vakarā

Ritonavīru nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo dati par zāļu drošumu un efektivitāti ir nepietiekami.

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki pacienti

Farmakokinētikas dati liecināja, ka devas koriģēšana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Pašlaik nav pieejami specifiski dati šai pacientu grupai un tādēļ specifiski ieteikumi par devu nav sniegti. Ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama kopējā organisma klīrensa samazināšanās. Tā kā ritonavīrs stipri saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka to var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes palīdzību.

#### Aknu darbības traucējumi

Ritonavīrs tiek metabolizēts un izvadīts galvenokārt caur aknām. Farmakokinētiskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ritonavīru nedrīkst dot pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Ritonavīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### Lietošanas veids

Ritonavir Mylan apvalkotās tabletes jālieto perorāli kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ritonavir Mylan apvalkotās tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ritonavīru lietojot kā citu PI farmakokinētikas pastiprinātāju, par kontrindikācijām lasiet vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Ritonavīru nedrīkst lietot par farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli pacientiem ar dekompensētu aknu slimību.

*In vitro* un *in vivo* pētījumos pierādīts, ka ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A un CYP2D6 mediēto biotransformāciju inhibitors. Tālāk minēto zāļu lietošana ir kontrindicēta, ja tās lieto kopā ar ritonavīru, un, ja vien nav norādīts citādi, kontrindikācija pamatojas uz ritonavīra spēju inhibēt vienlaikus lietoto zāļu metabolismu, izraisot palielinātu vienlaikus lietoto zāļu kopējo iedarbību un klīniski nozīmīgu blakusparādību risku.

Ritonavīra enzīmus modulējošā iedarbība var būt atkarīga no devas. Dažu zāļu kontrindikācijas vairāk attiecināmas uz gadījumiem, kad ritonavīrs tiek lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, nevis farmakokinētikas pastiprinātājs (piemēram, rifabutinam un vorikonazolam):

## 2. tabula. Zāles, kas ir kontrindicētas, lietojot kopā ar ritonavīru

Zāļu grupa	Zāles šajā grupā	Pamatojums
<b>Vienlaikus lietoto zāļu līmenis paaugstinās vai samazinās</b>		
$\alpha_1$ -adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju (skatīt 4.5.apakšpunktu).
Pretsāpju līdzekļi	Petidīns, propoksifēns	Paaugstināta norpetidīna un propoksifēna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās smaga elpošanas nomākuma vai hematoloģisku noviržu, vai citu nopietnu šiem līdzekļiem raksturīgu blakusparādību risks.
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratinība koncentrācija plazmā, kas var palielināt smagu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju, tostarp hepatotoksicitātes, rašanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas pielāgošanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiskie līdzekļi	Amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Paaugstināta amiodarona, bepridīla, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona, hinidīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās aritmiju vai citu nopietnu šo līdzekļu blakusparādību risks.
Antibiotiskie līdzekļi	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes un ritonavīra koncentrācija plazmā.
Pretsēnīšu līdzekļi	Vorikonazols	Vienlaicīga ritonavīra (400 mg divreiz dienā un vairāk) un vorikonazola lietošana ir kontrindicēta vorikonazola koncentrācijas samazināšanās dēļ plazmā un iespējamās iedarbības izzušanas dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Prehistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks.
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamas nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Pretmikobaktēriju līdzekļi	Rifabutinā	Vienlaicīga ritonavīra pretretrovīrusu līdzekļa devā (500 mg divreiz dienā) un rifabutīna lietošana, jo palielinās rifabutīna koncentrācijas serumā un blakusparādību, tostarp uveīta risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteikumi attiecībā uz ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu kopā ar rifabutīnu minēti 4.5. apakšpunktā.
Antipsihotiskie/ neuroleptiskie līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Klozapīns, pimozijs	Paaugstināta klozapīna un pimozijs koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu hematoloģisku noviržu un citu nopietnu blakusparādību risks.

Zāļu grupa	Zāles šajā grupā	Pamatojums
<b>Vienlaikus lietoto zāļu līmenis paaugstinās vai samazinās</b>		
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaikus lietošana ar kvetiapīnu ir kontraindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda atvasinājumi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tostarp asinsvadu spazmas un išēmiju.
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisaprīds	Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks.
<b>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</b>		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTTP) inhibitors	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
<b>PDE5 inhibitori</b>		
	Avanafīls	Paaugstināta avanafīla koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilīls	Kontraindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilīla koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilīlu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģibonis). Par vienlaikus sildenafilīla lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.
	Vardenafīls	Paaugstināta vardenafīla koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Nomierinošie/miega līdzekļi	Klorazepāts, diazepamīns, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi lietots midazolāms un triazolāms	Paaugstināta klorazepāta, diazepamīna, estazolāma, flurazepāma, iekšķīgi lietota midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītas pārmērīgas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. (Par piesardzību, lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktā)
<b>Ritonavīra līmenis pazeminās</b>		
Ārstniecības augu preparāti	Asinszāle	Asinszāli ( <i>Hypericum perforatum</i> ) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ritonavīrs neizārstē HIV-1 infekciju vai AIDS. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, var turpināt attīstīties oportunistiskas infekcijas un citas HIV-1 infekcijas komplikācijas.

Kad ritonavīru izmanto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem PI, jāņem vērā visi norādījumi un brīdinājumi, kas attiecas uz šo konkrēto PI, tāpēc jālasa konkrētā PI zāļu apraksts.

#### Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana

##### *Pacienti ar hronisku caureju vai malabsorbciju*

Ja sākas caureja, ieteicama papildu uzraudzība. Salīdzinoši bieži sastopamā caureja ārstēšanas laikā ar ritonavīru var pasliktināt ritonavīra vai citu vienlaikus lietoto zāļu uzsūkšanos un vājināt iedarbību (samazinātās līdzestības dēļ). Ar ritonavīra lietošanu saistītā smagā un ilgstošā vemšana un/vai caureja

var arī pavājināt nieru funkciju. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem ieteicams kontrolēt nieru darbību.

### *Hemofīlija*

Ar proteāžu inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofīlijas slimniekiem ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tostarp spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem tika papildus ievadīts faktors VIII. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšana ar proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta, ja ārstēšana bija pārtraukta. Atklāta cēloniska sakarība, lai gan darbības mehānisms nav noskaidrots. Tāpēc hemofīlijas slimniekiem jāpaskaidro, ka ir iespējama pastiprināta asiņošana.

### *Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi*

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

### *Pankreatīts*

Ja rodas par pankreatītu liecinoši klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai laboratorisko raksturlielumu novirzes (piemēram, paaugstināti seruma lipāzes vai amilāzes raksturlielumi), jāpārbauda pankreatīta diagnoze. Pacienti, kuriem novēro šīs pazīmes vai simptomus, jāveic izmeklēšana un jāpārtrauc ritonavīra terapija, ja tiek uzstādīta pankreatīta diagnoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### *Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms*

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretrretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Imūnsistēmai reaktīvējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

### *Aknu slimība*

Ritonavīru nedrīkst ordinēt pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu un tiem, kuri tiek ārstēti ar kombinētu pretrretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Veicot vienlaikus B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdz, skatīt šo zāļu zāļu aprakstus.

Pacienti ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts patoloģisku aknu darbības traucējumu sastopamības biežums kombinētas pretrretrovīrusu terapijas laikā, un šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana.

### *Nieru slimība*

Ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, tāpēc kopējā organisma klīrensa samazināšanās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā praksē lietojot tenofovīra disoproksila fumarātu (DF), ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālo tubulopātiju (tai skaitā Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Osteonekroze*

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

#### *PR intervāla pagarināšanās*

Ritonavīrs dažiem veselīgiem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem ritonavīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

##### *Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošana*

Ritonavīru lietojot kā pretretrovīrusu līdzekli, jāņem vērā tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību. Ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju 100 mg un 200 mg devā, nevar uzskatīt, ka tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību arī ir jāievēro. Ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jāņem vērā visi brīdinājumi un norādījumi par piesardzību, kas attiecas uz konkrēto PI, tāpēc jālasa konkrētā PI zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts, kur ir norādīts, vai tālāk minētā informācija ir piemērojama.

##### *PDE5 inhibitori*

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāordinē sildenafilis vai tadalafils. Ritonavīra un šo zāļu vienlaikus lietošana var būtiski palielināt to koncentrāciju un izraisīt blakusparādības, piemēram, hipotensiju un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### *HMG-CoA reduktāzes inhibitori*

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A, tādējādi ritonavīra vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu nav ieteicama palielināta miopātijas, tostarp rābdomiolīzes, riska dēļ. Arī vienlaikus ar atorvastatīnu, ko CYP3A metabolizē mazākā mērā, ritonavīrs jālieto uzmanīgi un mazākā devā. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šis mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jālieto mazākā atorvastatīna vai rosuvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, tāpēc mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### *Kolhicīns*

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).



### *Digoksīns*

Īpaša uzmanība jāpievērš, kad ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka ritonavīra lietošana vienlaikus ar digoksīnu paaugstinās digoksīna līmeni. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri jau lieto digoksīnu, kad tiek sākota ritonavīra lietošana, digoksīna deva jāsamazina līdz pusei no pacienta normālās devas, un pacients vairākas nedēļas pēc vienlaicīgās ritonavīra un digoksīna lietošanas sākuma jānovēro rūpīgāk nekā parasti.

Pacientiem, kuri jau lieto ritonavīru, kad tiek sākota digoksīna lietošana, digoksīna deva jāpalielina lēnāk nekā parasti. Šajā periodā digoksīna līmenis jākontrolē intensīvāk nekā parasti, pēc nepieciešamības koriģējot devu, pamatojoties uz klīniskajām, elektrokardiogrāfiskajām un digoksīna līmeņa atradēm.

### *Etinilestradiols*

Lietojot ritonavīru terapeitiskās vai mazās devās, jāizmanto barjermetodes vai citas nehormonālas kontracepcijas metodes, jo ritonavīrs ar lielu varbūtību mazina iedarbību un maina dzemdes asiņošanas veidu, kad to lieto vienlaikus ar estradiolu saturošiem pretapaugļošanās līdzekļiem.

### *Glikokortikoīdi*

Vienlaicīga ritonavīra un flutikazona vai citu glikokortikoīdu, ko metabolizē CYP3A4, lietošana nav ieteicama, ja vien iespējamais ārstēšanas guvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības, tostarp Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Trazodons*

Īpaša uzmanība jāpievērš, kad ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto trazodonu. Trazodons ir CYP3A4 substrāts, un paredzams, ka lietošana vienlaikus ar ritonavīru paaugstinās trazodona līmeni. Atsevišķas devas mijiedarbības pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem novērotās blakusparādības ir slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģībonis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Rivaroksabāns*

Palielinātā asiņošanas riska dēļ nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Riociguats*

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties riociguata iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Vorapaksars*

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties vorapaksara iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Bedahilīns*

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc no bedahilīna lietošanas kopā ar ritonavīru jāizvairās, tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

### *Delamanīds*

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

#### *Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana*

HIV proteāzes inhibitoru mijiedarbības raksturojums, lietojot tos kopā ar ritonavīru mazā devā, ir atkarīgs no konkrētā vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora.

Par mehānismiem un iespējamajiem mehānismiem, kas saistīti ar PI mijiedarbības raksturojumu, lasiet 4.5. apakšpunktā. Lūdzu, lasiet arī konkrēto pastiprināto PI zāļu aprakstu.

#### *Sahinavīrs*

Par 100 mg divreiz dienā lielākas ritonavīra devas nedrīkst lietot. Pierādīts, ka lielākas ritonavīra devas ir saistītas ar palielinātu blakusparādību sastopamību. Vienlaicīga sahinavīra un ritonavīra lietošana izraisījusi nopietnas blakusparādības – galvenokārt diabētisko ketoacidozi un aknu darbības traucējumus, īpaši pacientiem ar jau esošo aknu slimību.

Iespējamās smagas hepatotoksicitātes dēļ (kas izpaužas kā aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās), lietojot sahinavīru/ritonavīru kopā ar rifampicīnu, šīs trīs zāles nedrīkst lietot kopā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *Tipranavīrs*

Tipranavīra lietošana vienlaikus ar 200 mg ritonavīra devām bijusi saistīta ar ziņojumiem par klīnisku hepatītu un aknu dekompensāciju, tostarp par dažiem letāliem gadījumiem. Pacientiem ar hronisku B hepatītu vai C hepatīta blakusinfekciju jāpievērš īpaša uzmanība, jo šiem pacientiem ir palielināts hepatotoksicitātes risks.

Nedrīkst lietot ritonavīru mazākās devās kā 200 mg divreiz dienā, jo tās var izmainīt kombinācijas efektivitātes raksturojumu.

#### *Fosamprenavīrs*

Fosamprenavīra lietošana kopā ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg divreiz dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var ietekmēt šīs kombinācijas lietošanas drošuma raksturojumu, tāpēc tas nav ieteicams.

#### *Atazanavīrs*

Vienlaicīga atazanavīra lietošana kopā ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg reizi dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var ietekmēt atazanavīra lietošanas drošuma raksturojumus (ietekme uz sirdi, hiperbilirubinēmija), tāpēc tas nav ieteicams. Tikai tad, ja atazanavīrs ar ritonavīru tiek lietots vienlaikus ar efavirenzu, var apsvērt ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg reizi dienā. Šajā gadījumā nepieciešama stingra klīniskā uzraudzība. Sīkāku informāciju skatīt atazanavīra zāļu aprakstā.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 87,75 mg nātrija tablete, kas ir līdzvērtīgi 4,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 53% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija devas.

Uzskata, ka ritonavīrs ir ar lielu nātrija daudzumu. Tas īpaši jāievēro pacientiem ar zema satura nātrija diētu.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja vai pretretrovīrusu līdzekļa lietošana

Ritonavīram piemīt augsta afinitāte pret vairākām citohroma P450 (CYP) izoformām, un tas var nomākt oksidēšanos šādā secībā: CYP3A4 > CYP2D6. Lietojot vienlaikus ritonavīru un zāles, kuras primāri metabolizē galvenokārt CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Attiecībā uz atsevišķām

zālēm (piemēram, alprazolāmu) ritonavīra inhibējošā ietekme uz CYP3A4 ar laiku var mazināties. Ritonavīram piemīt arī augsta afinitāte pret P glikoproteīnu, tas var kavēt šo transportētājielū. Ritonavīra kavējošā ietekme (kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem vai bez tiem) uz P-gp aktivitāti ar laiku var mazināties (piemēram, digoksīns un feksofenadīns – skatīt tabulu “Ritonavīra ietekme uz nepretretrovīrusu zālēm”). Ritonavīrs var inducēt glikuronidāciju un oksidāciju ar CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, tādējādi palielinot dažu zāļu biotransformāciju, kas tiek metabolizētas šajā lokā un var samazināt šo zāļu sistēmisko ietekmi, kas var samazināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodama arī vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

#### Zāles, kas ietekmē ritonavīra līmeni

Lietojojot vienlaikus ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem augu preparātiem, var mazināties ritonavīra līmenis serumā, jo divšķautņu asinszāle inducē zāles metabolizējošos enzīmus. Tādēļ divšķautņu asinszāli saturošus augu preparātus nedrīkst lietot kombinācijā ar ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāli, tās lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles lietošanu, var palielināties ritonavīra līmenis. Var būt nepieciešams pielāgot ritonavīra devu. Enzīmus inducējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Noteiktas vienlaikus lietotas zāles (piemēram, delavirdīns, efavirens, fenitoīns un rifampicīns) var ietekmēt ritonavīra līmeni serumā. Šī mijiedarbība norādīta zāļu mijiedarbības tabulās tālāk.

#### Zāles, ko ietekmē ritonavīra lietošana

Mijiedarbība starp ritonavīru un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus, un citām nepretretrovīrusu zālēm norādīta turpmākajās tabulās. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

### **3. tabula. Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar proteāzes inhibitoriem**

<b>Vienlaikus lietotās zāles</b>	<b>Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)</b>	<b>Ritonavīra deva (mg)</b>	<b>Novērtētās zāles</b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
Amprenavīrs	600 reizi 12h	100 reizi 12h	Amprenavīrs <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 reizes
Ritonavīrs paaugstina amprenavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Klīniskajos pētījumos ir apstiprināts 600 mg amprenavīra divreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā lietošanas drošums un efektivitāte. Bērniem ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot vienlaikus ar amprenavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai, jo pastāv abu zāļu formu palīgvielu izraisītas toksicitātes risks. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē amprenavīra zāļu aprakstā.					
Atazanavīrs	300 q reizi 24h	100 reizi 24h	Atazanavīrs Atazanavīrs <sup>1</sup>	↑ 86% ↑ 2 reizes	↑ 11 reizes ↑ 3-7 reizes
Ritonavīrs paaugstina atazanavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Klīniskajos pētījumos ir apstiprināts 300 mg atazanavīra reizi dienā kopā ar ritonavīru 100 mg reizi dienā lietošanas drošums un efektivitāte iepriekš ārstētiem pacientiem. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē atazanavīra zāļu aprakstā.					
Darunavīrs	600, viena deva	100 reizi 12h	Darunavīrs	↑ 14 reizes	
Ritonavīrs paaugstina darunavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Darunavīru jālieto kopā ar ritonavīru, lai garantētu tā terapeitisko iedarbību. Ritonavīra devas, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā, kopā ar darunavīru nav pētītas. Vairāk informācijas skatīt darunavīra zāļu aprakstā.					

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C <sub>min</sub>
Fosamprenavīrs	700 reizi 12h	100 reizi 12h	Amprenavīrs	↑ 2,4 reizes	↑ 11 reizes
Ritonavīrs paaugstina amprenavīra (no fosamprenavīra) līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Fosamprenavīrs jālieto kopā ar ritonavīru, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Klīniskajos pētījumos ir apstiprināts fosamprenavīra 700 mg divreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā lietošanas drošums un efektivitāte. Par 100 mg divreiz dienā lielākas ritonavīra devas kopā ar fosamprenavīru nav pētītas. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē fosamprenavīra zāļu aprakstā.					
Indinavīrs	800 reizi 12h	100 reizi 12h	Indinavīrs <sup>3</sup>	↑ 178%	NN
			Ritonavīrs	↑ 72%	NN
	400 reizi 12h	400 reizi 12h	Indinavīrs <sup>3</sup>	↔	↑ 4 reizes
			Ritonavīrs	↔	↔
Ritonavīrs paaugstina indinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra mediētā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā. Vienlaicīgas ritonavīra (100 mg divreiz dienā) un indinavīra (800 mg divreiz dienā) lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var palielināties nefrolitiāzes risks.					
Nelfinavīrs	1250 reizi 12h	100 reizi 12h	Nelfinavīrs	↑ 20-39%	NN
	750, viena deva	500 reizi 12h	Nelfinavīrs	↑ 152%	NN
			Ritonavīrs	↔	↔
Ritonavīrs paaugstina nelfinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra mediētā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā.					
Sahinavīrs	1000 reizi 12h	100 reizi 12h	Sahinavīrs <sup>4</sup>	↑ 15 reizes	↑ 5 reizes
			Ritonavīrs	↔	↔
	400 reizi 12h	400 reizi 12h	Sahinavīrs <sup>4</sup>	↑ 17 reizes	NN
			Ritonavīrs	↔	↔
Ritonavīrs paaugstina sahinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Sahinavīru drīkst lietot tikai kombinācijā ar ritonavīru. Ritonavīrs 100 mg divreiz dienā kopā ar sahinavīru 1000 mg divreiz dienā nodrošina sahinavīra sistēmisko iedarbību 24 stundu garumā, kas ir tāda pati vai lielāka nekā tā, kas tiek sasniegta ar sahinavīru 1200 mg trīs reizes dienā bez ritonavīra.					
Klīniskajā pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā tika pētīta 600 mg rifampicīna, lietota reizi dienā, mijiedarbība ar divreiz dienā lietotiem 1000 mg sahinavīra un 100 mg ritonavīra, 1 – 5 dienas pēc vienlaicīgas lietošanas novēroja smagu hepatocelulāru toksicitāti ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos līdz vairāk kā 20 reizēm virs normas augšējās robežas. Smagās hepatotoksicitātes riska dēļ sahinavīru/ritonavīru nedrīkst nozīmēt lietošanai kopā ar rifampicīnu.					
Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē sahinavīra zāļu aprakstā.					
Tipranavīrs	500 reizi 12h	200 reizi 12h	Tipranavīrs	↑ 11 reizes	↑ 29 reizes
			Ritonavīrs	↓ 40%	NN
Ritonavīrs paaugstina tipranavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Tipranavīrs jālieto kopā ar ritonavīru mazā devā, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Par 200 mg divreiz dienā mazākas ritonavīra devas nedrīkst lietot kopā ar tipranavīru, jo tās var mainīt šīs kombinācijas efektivitāti. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē tipranavīra zāļu aprakstā.					
NN: Nav noteikts.					
<sup>1</sup> Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 400 mg atazanavīra reizi dienā.					
<sup>2</sup> Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 1200 mg amprenavīra divreiz dienā.					
<sup>3</sup> Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 800 mg indinavīra trīs reizes dienā.					
<sup>4</sup> Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 600 mg sahinavīra trīs reizes dienā.					

#### 4. tabula. Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C <sub>min</sub>
Didanozīns	200 reizi 12h	600 reizi 12h 2 h vēlāk	Didanozīns	↓ 13%	↔
Ritonavīru ieteicams lietot kopā ar uzturu, bet didanozīns jālieto tukšā dūšā, tāpēc starp šo zāļu lietošanu jābūt 2,5 h. Devas maiņa nebūtu vajadzīga.					
Delavirdīns	400 reizi 8h	600 reizi 12h	Delavirdīns <sup>1</sup> Ritonavīrs	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Ņemot vērā vēsturisku datu salīdzinājumu, delavirdīna farmakokinētiku, šķiet, ritonavīrs neietekmēja. Lietojot kombinācijā ar delavirdīnu, var apsvērt ritonavīra devas samazināšanu.					
Efavirens	600 reizi 24h	500 reizi 12h	Efavirens Ritonavīrs	↑ 21% ↑ 17%	
Efavirensu lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli, novērota lielāka blakusparādību (piemēram, reiboņa, sliktas dūšas, parestēzijas) un laboratorisko rezultātu noviržu (paaugstināts aknu enzīmu līmenis) sastopamība.					
Maraviroks	100 reizi 12h	100 reizi 12h	Maraviroks	↑ 161 %	↑ 28%
Ritonavīrs paaugstina maraviroka līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Maraviroku var lietot kopā ar ritonavīru, lai pastiprinātu maraviroka darbību. Vairāk informācijas skatīt maraviroka zāļu aprakstā.					
Nevirapīns	200 reizi 12h	600 reizi 12h	Nevirapīns Ritonavīrs	↔ ↔	↔ ↔
Ritonavīra lietošana vienlaikus ar nevirapīnu neizraisa ne nevirapīna, ne ritonavīra klīniski nozīmīgas farmakokinētikas pārmaiņas.					
Raltegravīrs	400, viena deva	100 reizi 12h	Raltegravīrs	↓ 16%	↓ 1%
Ritonavīra lietošana vienlaikus ar raltegravīru izraisa nelielu raltegravīra līmeņa pazemināšanos.					
Zidovudīns	200 reizi 8h	300 reizi 6h	Zidovudīns	↓ 25%	NN
Ritonavīrs var ierosināt zidovudīna glikuronidāciju, izraisot nelielu zidovudīna līmeņa pazemināšanos. Devas maiņa nebūtu vajadzīga.					
NN: Nav noteikts.					
<sup>1</sup> Pamatojoties uz paralēlu grupu salīdzinājumu.					

#### 5. tabula. Ritonavīra ietekme uz vienlaikus lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptoru antagonisti</b>				
Alfuzosīns			Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
<b>Amfetamīna atvasinājumi</b>				
Amfetamīns			Ritonavīrs, lietojot to kā pretretrovīrusu līdzekli, domājams, inhibēs CYP2D6, un rezultātā paaugstināsies amfetamīna un tā atvasinājumu koncentrācija. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru pretretrovīrusu devās, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).	

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Pretsāpju līdzekļi</b>				
Buprenorfīns	16 reizi 24h	100 reizi 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfīns			↑ 33%	↑ 108%
Glikuronīda metabolīti			↔	↔
	Buprenorfīna un tā aktīvā metabolīta līmeņa paaugstināšanās plazmā neizraisa klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas izmaiņas pacientiem, kuriem ir tolerance pret opioīdiem. Tāpēc, ja buprenorfīns un ritonavīrs tiek lietots vienlaikus, šo abu zāļu deva nav jāpielāgo. Ritonavīru lietojot kombinācijā ar citu proteāzes inhibitoru un buprenorfīnu, konkrētā dozēšanas informācija jāskatās vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.			
Petidīns, propoksifēns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs norpetidīna un propoksifēna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Fentanils	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Fentanilu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (tai skaitā elpošanas nomākumu).			
Metadons <sup>1</sup>	5, viena deva	500 reizi 12h	↓ 36%	↓ 38%
	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai farmakokinētikas pastiprinātāju, var būt nepieciešama lielāka metadona deva, jo notiek glikuronidācijas indukcija. Var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildreakciju pret metadona terapiju.			
Morfīns	Ritonavīra, vienlaikus lietota kā pretretrovīrusu līdzeklis vai farmakokinētikas pastiprinātājs, izraisītās glikuronidācijas indukcijas dēļ var pazemināties morfīna līmenis.			
<b>Pretstenokardijas līdzekļi</b>				
Ranolazīns	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
<b>Antiaritmiskie līdzekļi</b>				
Amiodarons, bepridīls, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs amiodarona, bepridīla, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona un hinidīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Digoksīns	0,5 viena IV deva	300 reizi 12h, 3 dienas	↑ 86%	NN
	0,4 viena perorāla deva	200 reizi 12h, 13 dienas	↑ 22%	↔
	Šo mijiedarbību varētu noteikt ritonavīra, lietota kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs, izraisītā P-glikoproteīna mediētās digoksīna izdalīšanās pārmaiņa. Paaugstinātais digoksīna līmenis, kas novērots pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).			
<b>Pretastmas līdzekļi</b>				
Teofilīns <sup>1</sup>	3 mg/kg reizi 8h	500 reizi 12h	↓ 43%	↓ 32%
	Lietojot kopā ar ritonavīru, CYP1A2 indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka teofilīna deva.			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Pretvēža līdzekļi un kināzes inhibitori</b>				
Afatinibs	Viena 20 mg deva	200 reizi 12 h/1h pirms	↑ 48%	↑ 39%
	Viena 40 mg deva	200 reizi 12h/vienlaikus	↑ 19%	↑ 4%
	Viena 40 mg deva	200 reizi 12h/6h pēc	↑ 11%	↑ 5%
	Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un ritonavīra izraisītas akūtas P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. AUC un C <sub>max</sub> palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs. Vienlaikus lietojot afatinību un ritonavīru, jāievēro piesardzība (skatīt afatinība ZA). Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām blakusparādībām (BP).			
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.			
	No abemaciklība un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.			
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt ritonavīra iedarbības mazināšanos un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Lietojot kopā ar ritonavīru, var arī paaugstināties koncentrācija serumā, radot nopietnu blakusparādību, ieskaitot krampju, iespējamību.			
	Ritonavīra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.			
Ceritinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vienlaikus lietojot ceritinību un ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritinība izraisītām BP.			
Dasatinibs, nilotinibs, vinkristīns, vinblastīns	Lietojot kopā ar ritonavīru, var paaugstināties vinkristīna, vinblastīna koncentrācija serumā, radot potenciālu palielinātam blakusparādību biežumam.			
Enkorafenibs	Lietojot kopā ar ritonavīru, var paaugstināties koncentrācija serumā, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafenība un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un ritonavīru ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.			
Fostamatinibs	Fostamatinība un ritonavīra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatinība metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatinība zāļu aprakstā.			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
Ibrutinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties ibrutiniba koncentrācija, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsvēr risku un ritonavīru ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.			
Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.  Vienlaicīga neratiniba un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Venetoklakss	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultāts ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu).  Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu stabilā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā).			
<b>Antikoagulanti</b>				
Dabigatrāna eteksilāts Edoksabāns	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās P-gp inhibīcijas dēļ. Jāapsver klīniska novērošana un/vai tiešas darbības perorālo antikoagulantu ( <i>direct oral anticoagulants – DOAC</i> ) devas samazināšana, ja DOAC, kurus transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilāts un edoksabāns, tiek lietoti vienlaikus ar ritonavīru.			
Rivaroksabāns	10, viena deva	600 reizi 12h	↑ 153%	↑ 55%
	CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabāna līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu.			
Vorapaksars	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vorapaksara lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).			
Varfarīns S-varfarīns R-varfarīns	5, viena deva	400 reizi 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	CYP1A2 un CYP2C9 indukcija izraisa R-varfarīna līmeņa pazemināšanos, bet, S-varfarīnu lietojot kopā ar ritonavīru, novērota maza ietekme uz farmakokinētiku. Pazemināta R-varfarīna līmeņa dēļ var būt pavājināta antikoagulējošā iedarbība, tāpēc, lietojot varfarīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ieteicams kontrolēt antikoagulācijas raksturlielumus.			



Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Prekrampju līdzekļi</b>				
Karbamazepīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Karbamazepīnu lietojot kopā ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļa koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.			
<b>Antidepresanti</b>				
Amitriptilīns, fluoksetīns, imipramīns, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama imipramīna, amitriptilīna, nortriptilīna, fluoksetīna, paroksetīna un sertralīna koncentrācijas palielināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktā).			
Dezipramīns	100 viena perorāla deva	500 reizi 12h	↑ 145%	↑ 22%
	2-hidroksimetabolīta AUC un C <sub>max</sub> samazinājās par attiecīgi 15 un 67%. Lietojot dezipramīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli, ieteicams samazināt dezipramīna devu.			
Trazodons	50, viena deva	200 reizi 12h	↑ 2,4 reizes	↑ 34%
	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, tika konstatēta ar trazodonu saistīto blakusparādību sastopamības palielināšanās. Ja trazodonu lieto kopā ar ritonavīru, kombinācija jālieto uzmanīgi, sākot trazodona lietošanu ar mazāko devu un kontrolējot klīnisko atbildreakciju un panesamību.			
<b>Pretpodagras terapija</b>				
Kolhicīns	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ir paredzams, ka palielināsies kolhicīna koncentrācija. Ziņots, ka pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un ritonavīru, spēcīgas CYP3A4 un P-gp inhibīcijas dēļ ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.			
<b>Prehistamīna līdzekļi</b>				
Astemizols, terfenadīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās astemizola un terfenadīna koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
Feksofenadīns	Ritonavīrs var mainīt P-glikoproteīna mediēto feksofenadīna izdalīšanos, ja to lieto kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, izraisot paaugstinātu feksofenadīna koncentrāciju. Paaugstinātais feksofenadīna līmenis var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija.			
Loratadīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
<b>Pretinfekcijas līdzekļi</b>				
Fuzidīnskābe	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās gan fuzidīnskābes, gan ritonavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Rifabutīns <sup>1</sup> 25-O-dezacetilrifabutīna metabolīts	150 dienā	500 reizi 12h,	↑ 4 reizes ↑ 38 reizes	↑ 2,5 reizes ↑ 16 reizes
	Izteiktās rifabutīna AUC palielināšanās dēļ vienlaicīga rifabutīna un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošana ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atsevišķu PI lietošanas gadījumā var būt indicēta rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg 3 reizes nedēļā, ja ritonavīrs tiek lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Specifiskos ieteikumus lasiet vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par pareizu tuberkulozes ārstēšanu ar HIV inficētiem pacientiem.			
Rifampicīns	Lai gan rifampicīns var inducēt ritonavīra metabolismu, ierobežots datu apjoms liecina, ka tad, kad lielas ritonavīra devas (pa 600 mg divreiz dienā) tiek lietotas kopā ar rifampicīnu, tā papildus inducējošā iedarbība (kopā ar paša ritonavīra) ir maza un augstas devas ritonavīra terapijas gadījumā tai var nebūt klīniski nozīmīgas ietekmes uz ritonavīra līmeni. Ritonavīra ietekme uz rifampicīnu nav zināma.			
Vorikonazols	200 reizi 12h 200 reizi 12h	400 reizi 12h 100 reizi 12h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Vienlaicīga ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa un vorikonazola lietošana ir <b>kontrindicēta</b> vorikonazola koncentrācijas samazināšanās dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāju lietošanas, ja vien ieguvumu un riska attiecības novērtējums pacientam neattaisno vorikonazola lietošanu.			
Atovakvons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē glikuronidāciju, tāpēc paredzama atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Atovakvonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
Bedahilīns	Pētījumi par mijiedarbību ar atsevišķi lietotu ritonavīru nav pieejami. Mijiedarbības pētījumā, kurā lietoja vienreizēju bedahilīna devu un vairākas lopinavīra/ritonavīra devas, bija par 22 % lielāks bedahilīna zemlīknes laukums ( <i>area under curve</i> , AUC). Domājams, ka šāds pieaugums rodas ritonavīra dēļ, un ilgstošas vienlaicīgas lietošanas gadījumā varētu tikt novērota pastiprināta iedarbība. Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).			
Klaritromicīns	500 reizi 12h	200 reizi 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicīna metabolīts			↓ 100%	↓ 99%
	Klaritromicīna plašā terapeitiskā loga dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāsamazina. Par 1 g lielākas klaritromicīna dienas devas nedrīkst lietot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30 – 60 ml/min, deva jāsamazina pa 50%, pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min, deva jāsamazina pa 75%.			
Delamanīds	Mijiedarbības pētījumu rezultāti par ritonavīra monoterapiju nav pieejami. Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā zāļu mijiedarbības pētījumā pēc 14 dienas ilgas vienlaicīgas 100 mg lielu delamanīda devu lietošanas divreiz dienā un 100 mg lopinavīra un 400 mg ritonavīra devu kombinācijas lietošanas divreiz dienā bija par 30% palielinājusies delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbības intensitāte. Tā kā DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, tad, kad tiek uzskatīts, ka delamanīds jālieto vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).			
Eritromicīns, itraconazols	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama eritromicīna un itraconazola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot eritromicīnu vai itraconazolu vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Ketokonazols	200 dienā	500 reizi 12h	↑ 3,4 reizes	↑ 55%
	Ritonavīrs inhibē CYP3A4 mediēto ketokonazola metabolismu. Palielinātās gastrointestinālo un aknu blakusparādību sastopamības dēļ jāapsver ketokonazola devas samazināšana, kad to lieto vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju.			
Sulfametoksazols/Trimetoprim <sup>s</sup>	800/160, viena deva	500 reizi 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Sulfametoksazola/trimetoprīma devas maiņa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar ritonavīra terapiju nav vajadzīga.			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Antipsihotiskie/Neiroleptiskie līdzekļi</b>				
Klozapīns, pimozijs	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs klozapīna vai pimozijs koncentrācijas palielināšanos plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Haloperidols, risperidons, tioridazīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama haloperidola, risperidona un tioridazīna koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Lurazidons	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Kvetiapīns	Sakarā ar ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju tiek sagaidīts, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies. Vienlaikus ritonavīra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
<b>β2-agonists (ilgstošas darbības)</b>				
Salmeterols	Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā paredzama izteikta salmeterola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Tādēļ vienlaikus lietošana nav ieteicama.			
<b>Kalcija kanālu blokatori</b>				
Amlodipīns, diltiazems, nifedipīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama kalcija kanālu blokatoru koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
<b>Endotelīna receptoru antagonisti</b>				
Bosentāns	Vienlaicīga bosentāna un ritonavīra lietošana var paaugstināt bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C <sub>max</sub> ) un laukumu zem koncentrācijas-laika līknes (AUC).			
Riociguats	Ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentracija. Riociguata lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).			
<b>Melnā rudzu grauda atvasinājumi</b>				
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
<b>Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi</b>				
Cisapriīds	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu cisapriīda koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktā).			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi</b>				
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ.  Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar paaugstinātu glekaprevīra iedarbību.			
<b>HCV proteāzes inhibitori</b>				
Simeprevīrs	200 reizi dienā	100 reizi 12h	↑ 7,2 reizes	↑ 4,7 reizes
Ritonavīrs paaugstina simeprevīra koncentrāciju plazmā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Ritonavīra un simeprevīra vienlaikus lietošana nav ieteicama.				
<b>HMG Co-A reduktāzes inhibitori</b>				
Atorvastatīns, fluvastatīns, lovastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns	Paredzams, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas ir stipri atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, lovastatīnam un simvastatīnam, būs stipri paaugstināta koncentrācija plazmā, kad tos lieto vienlaicīgi ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija var pacientiem radīt noslieci uz miopātijām, tostarp rābdomiolīzi, tāpēc šo zāļu kombinācija ar ritonavīru ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jāizmanto mazākās iespējamās atorvastatīna vai rosuvastatīna devas. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, un mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja ir indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.			
<b>Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi</b>				
Etinilestradiols	50 µg viena deva	500 reizi 12h	↓ 40%	↓ 32%
Etinilestradiola koncentrācijas pazemināšanās dēļ jāapsver barjermetožu vai citu nehormonālu kontracepcijas metožu izmantošana, ja vienlaikus tiek lietots ritonavīrs kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Ritonavīrs ar lielu varbūtību mainīs dzemdes asiņošanas raksturojumu un mazinās estradiolu saturošo pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
<b>Imūnsupresanti</b>				
Ciklosporīns, takrolīms, everolīms	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama ciklosporīna, takrolīma vai everolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
<b>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</b>				
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija. Ritonavīra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
<b>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</b>				
Avanafils	50, viena deva	600 reizi 12h	↑ 13 reizes	↑ 2,4 reizes
Avanafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).				
Sildenafilis	100, viena deva	500 reizi 12h	↑ 11 reizes	↑ 4 reizes
Vienlaicīga sildenafilis - erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi, un nekādos apstākļos sildenafilis deva nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir <b>kontrindicēta</b> pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).				
Tadalafils	20, viena deva	200 reizi 12h	↑ 124%	↔
Vienlaicīga tadalafila - erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi samazinātā devā, nepārsniedzot 10 mg tadalafila 72 stundās un pastiprināti uzraugot, vai nerodas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Ja pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju tadanafils tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru, skatīt tadanafila zāļu aprakstu.				
Vardenafils	5, viena deva	600 reizi 12h	↑ 49 reizes	↑ 13 reizes
Vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).				
<b>Sedatīvie/miega līdzekļi</b>				
Klorazepāts, diazepamāms, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi un parenterāli lietots midazolāms	Ir liela varbūtība, ka vienlaicīga ritonavīra lietošana var paaugstināt klorazepāta, diazepamāms, estazolāms un flurazepāms koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu). Midazolāms plaši metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar ritonavīru var izraisīt stipru šī benzodiazepīna koncentrācijas palielināšanos. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ritonavīra un benzodiazepīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Ņemot vērā datus par citiem CYP3A4 inhibitoriem, paredzams, ka midazolāms koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka iekšķīgi lietota midazolāms gadījumā. Tāpēc ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāms (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, ritonavīru lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāms. Dati par parenterāli ievadīta midazolāms lietošanu vienlaikus ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina par iespējamu midazolāms līmeņa paaugstināšanos plazmā 3 – 4			

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
	reizes. Ja ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina ciešu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.			
Triazolāms	0,125 viena deva	200, 4 devas	↑ >20 reizes	↑ 87%
	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir <b>kontrindicēta</b> (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Petidīns	50, viena perorāla deva	500 reizi 12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidīna metabolīts			↑ 47%	↑ 87%
	Petidīna un ritonavīra lietošana ir <b>kontrindicēta</b> paaugstinātās metabolīta – norpetidīna – koncentrācijas dēļ, kuram piemīt gan atsāpinoša, gan CNS stimulējoša darbība. Paaugstināta norpetidīna koncentrācija var palielināt ietekmes risku uz CNS (piemēram, krampjus), skatīt 4.3. apakšpunktu.			
Alprazolāms	1, viena deva	200 reizi 12h, 2 dienas	↑ 2,5 reizes	↔
		500 reizi 12h, 10 dienas	↓ 12%	↓ 16%
	Pēc ritonavīra lietošanas sākšanas alprazolāma metabolisms tika nomākts. Pēc ritonavīra lietošanas 10 dienas netika novērota nekāda inhibējoša ietekme uz ritonavīru. Piesardzība jāievēro dažas pirmās dienas, kad alprazolāms tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, pēc tam sākas alprazolāma metabolisma indukcija.			
Buspīrons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama buspirona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Buspironu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
<b>Miega zāles</b>				
Zolpidems	5	200, 4 devas	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidemu un ritonavīru drīkst lietot vienlaicīgi, uzmanīgi kontrolējot, vai nerodas pārmērīga sedācija.			
<b>Smēķēšanas atmešana</b>				
Bupropions	150	100 reizi 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 reizi 12h	↓ 66%	↓ 62%

Vienlaikus lietotās zāles	Vienlaikus lietoto zāļu deva (mg)	Ritonavīra deva (mg)	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu C <sub>max</sub>
	Bupropionu primāri metabolizē CYP2B6. Lietojot bupropionu vienlaicīgi ar atkārtotām ritonavīra devām, ir paredzams, ka pazemināsies bupropiona līmenis. Uzskata, ka šī iedarbība parāda bupropiona metabolisma indukciju. Tomēr, tā kā ritonavīrs arī inhibē CYP2B6 <i>in vitro</i> , ieteicamo bupropiona devu nevajag pārsniegt. Pretstatā ilgstošai ritonavīra lietošanai, pēc īslaicīgas mazu ritonavīra devu (200 mg divreiz dienā 2 dienas) lietošanas nebija nozīmīgas mijiedarbības ar bupropionu, kas liecina, ka bupropiona koncentrācija var samazināties vairākas dienas pēc vienlaicīgas ritonavīra lietošanas sākšanas.			
<b>Steroīdi</b>				
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons	Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalējamo vai intranazālo flutikazona propionātu, ziņots par sistēmisku kortikosteroīdu iedarbību, tostarp par Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (iepriekš minētajā pētījumā konstatēts, ka kortizola līmenis plazmā pazeminājās par 86%); līdzīga iedarbība iespējama arī ar citiem kortikosteroīdiem, ko metabolizē CYP3A, piemēram, ar budezonīdu un triamcinolonu. Tāpēc vienlaicīga ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja un šo glikokortikoīdu lietošana nav ieteicama, ja vien iespējams ārstēšanas gūvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver glikokortikoīdu devas samazināšana, rūpīgi kontrolējot, vai neparādās lokāla un sistēmiska iedarbība, vai jāsāk lietot glikokortikoīds, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Turklāt glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.			
Deksametazons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama deksametazona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Deksametazonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Prednizolons	20	200 reizi 12h	↑ 28%	↑ 9%
	Prednizolonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Metabolīta prednizolona AUC pēc 4 un 14 ritonavīra lietošanas dienām palielinājās attiecīgi par 37% un 28%.			
<b>Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija</b>				
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu. Pacientiem, kas ārstēti ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).			
	NN: Nav noskaidrots. <sup>1</sup> Pamatojoties uz paralēlu grupu salīdzinājumu <sup>2</sup> Sulfametoksazols tika lietots kopā ar trimetoprimu.			

Ir ziņojumi par ietekmi uz sirdi un nervu sistēmu, lietojot ritonavīru vienlaikus ar dizopiramīdu, meksiletīnu un nefazodonu. Nevar izslēgt zāļu mijiedarbības iespējamību.



Papildus iepriekš minētajai mijiedarbībai jāņem vērā arī pastiprinātās terapeitiskās un toksiskās iedarbības varbūtība, vienlaikus lietoto zāļu saistīšanās aizstāšanas dēļ ar olbaltumvielām, jo ritonavīrs izteikti saistās ar olbaltumvielām.

#### Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodama arī vienlaikus lietoto proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā.

##### *Protonu sūkņa inhibitori un H<sub>2</sub>-receptoru antagonisti*

Protonu sūkņa inhibitori un H<sub>2</sub>-receptoru antagonisti (piemēram, omeprazols vai ranitidīns) var samazināt vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru koncentrāciju. Specifisku informāciju par vienlaicīgi lietotu skābi samazinošu līdzekļu ietekmi skatīt vienlaicīgi lietota proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Balstoties uz mijiedarbības pētījumiem ar ritonavīru vienlaikus lietotiem proteāzes inhibitoriem (lopinavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs), vienlaicīga omeprazola vai ranitidīna lietošana būtiski neietekmē ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja efektivitāti, neraugoties uz nelielām iedarbības izmaiņām (apmēram 6 – 18%).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Grūtniecības laikā ar ritonavīru ārstēts liels grūtnieču skaits (6100 dzīvi dzimušie), no kuriem 2800 dzīvi dzimušie tika pakļauti ietekmei pirmajā trimestrī. Šie dati pārsvarā attiecas uz iedarbību, kad ritonavīrs tika lietots kombinētā terapijā, bet mazākās devās, nekā terapeitiskās, kā farmakokinētikas pastiprinātājs citiem PI. Šie dati neliecina par biežākiem iedzimtiem defektiem, salīdzinot ar sastopamību, kas novērota kopējās populācijas iedzimtu defektu uzraudzības sistēmās. Dati par dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja ir klīniskas indikācijas, ritonavīru var lietot grūtniecības laikā.

Ritonavīrs nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (PKL). Tāpēc ārstēšanas laikā jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode.

##### Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētie dati pierāda, ka ritonavīrs izdalās cilvēka pienā.

Nav informācijas par ritonavīra ietekmi uz zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, vai zāļu ietekmi uz piena ražošanu. Ņemot vērā iespējamus riskus (1) HIV transmisijai (HIV negatīviem zīdaiņiem), (2) vīrusa rezistences attīstībai (HIV pozitīviem zīdaiņiem) un (3) nopietnām blakusparādībām zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, sievietēm ar HIV, kas lieto ritonavīru, nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

##### Fertilitāte

Dati par ritonavīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja nelabvēlīgu ritonavīra ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Reibonis ir zināma blakusparādība, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

##### *Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana*

Blakusparādības, kas saistītas ar ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu, ir atkarīgas no konkrētā vienlaikus lietotā PI. Informāciju par blakusparādībām meklējiet konkrētā vienlaikus lietotā PI zāļu aprakstā.

##### *Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošana*

##### Blakusparādības pieaugušiem pacientiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma ritonavīru monoterapijā vai kombinācijās ar citām pretretrovīrusu zālēm, bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (tai skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā (augšdaļā, apakšdaļā)), neiroloģiski traucējumi (tai skaitā parestēzija un mutes parestēzija) un nogurums/nespēks.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ziņots par tālāk minētajām vidēji smagām vai smagām blakusparādībām ar iespējamu vai varbūtēju saistību ar ritonavīra lietošanu. Katrā sastopamības grupā blakusparādības norādītas smaguma pakāpes samazināšanās secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības, kurām norādīts, ka nav zināms sastopamības biežums, tika atklātas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

#### **6. tabula. Blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā**

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādības</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts leikocītu skaits, pazemināts hemoglobīns, samazināts neitrofilu skaits, palielināts eozinofilo leikocītu skaits, trombocitopēnija
	Retāk	Palielināts neitrofilu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība tostarp nātrene un sejas tūska
	Reti	Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, podagra, tūska un perifēra tūska, dehidratācija (parasti saistīta ar kuņģa-zarnu trakta simptomiem)
	Retāk	Cukura diabēts
	Reti	Hiperglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Garšas sajūtas traucējumi, mutes un perifēra parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija
	Bieži	Bezmiegs, trauksme, apjukums, uzmanības traucējumi, gļibonis, krampji

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādības</b>
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, hipotensija, tai skaitā ortostatiska hipotensija, perifēra salšanas sajūta
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Ļoti bieži	Faringīts, orofaringeālas sāpes, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži  Bieži	Sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), slikta dūša, caureja (tai skaitā smaga ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem), vemšana, gremošanas traucējumi  Anoreksija, vēdera pūšanās, mutes čūlas, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, gastroezofagāla refluksa slimība, pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatīts (tai skaitā paaugstināts ASAT, ALAT, GGT līmenis), asinīs paaugstināts bilirubīna līmenis (tai skaitā dzelte)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži  Bieži  Reti	Nieze, izsitumi (tai skaitā eritematozi un makulopapulāri)  Akne  Stīvensa – Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze (TEN)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži  Bieži	Artalģija un muguras sāpes  Miozīts, rabdomiolīze, mialģija, miopātija, paaugstināts KFK līmenis
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži  Retāk  Nav zināmi	Pastiprināta urinācija, nieru darbības traucējumi (piemēram, oligūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis)  Akūta nieru mazspēja  Nefrolitiāze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži  Bieži	Nogurums, tai skaitā astēnija, pietvīkums, karstuma sajūta  Drudzis, ķermeņa masas samazināšanās
Izmeklējumi	Bieži  Retāk	Paaugstināts amilāzes līmenis, pazemināts brīvā un kopējā tiroksīna līmenis  Paaugstināts glikozes līmenis, paaugstināts magnija līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, novērota aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, piecas reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, klīnisks hepatīts un dzelte.

### Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, novērots pankreatīts, arī pacientiem, kuriem attīstījās hipertrigliceridēmija. Daži gadījumi beigušies letāli. Pacientiem ar progresējušu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējušu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (*CART*). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Ritonavīra drošuma profils bērniem no 2 gadu vecuma ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Informācija par akūtu ritonavīra pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Viens pacients klīniskos pētījumos lietoja ritonavīru 1500 mg dienā 2 dienas un ziņoja par parestēziju, kas izzuda, samazinot devu. Ziņots par nieru mazspējas gadījumu ar eozinofiliju.

Dzīvniekiem (žurkām un pelēm) novērotās toksicitātes pazīmes bija aktivitātes mazināšanās, ataksija, dispnoja un trīce.

### Ārstēšana

Ritonavīra pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav. Ritonavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji uzturoši pasākumi, tostarp dzīvībai svarīgo orgānu darbības kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ņemot vērā zāļu šķīdības īpašības un transintestinālo elimināciju, ārstējot pārdozēšanu, ieteicams veikt kuņģa skalošanu un lietot aktivēto ogli. Tā kā ritonavīrs tiek plaši metabolizēts aknās un plaši saistās ar olbaltumiem, dialīze nenodrošina nozīmīgu zāļu izvadi no organisma.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05A E03.

#### Ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana

Ritonavīra izraisītā farmakokinētikas pastiprināšana pamatojas uz ritonavīra kā spēcīga CYP3A mediētā metabolisma inhibitora darbību. Pastiprināšanas pakāpe ir saistīta ar vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora metabolisma ceļu un vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora ietekmi uz ritonavīra metabolismu. Maksimālā vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora metabolisma inhibīcija parasti tiek sasniegta ar 100 mg ritonavīra dienā vai ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā un tā ir atkarīga no vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora. Papildus informāciju par ritonavīra ietekmi uz vienlaikus lietotā proteāzes inhibitora metabolismu skatiet konkrētā vienlaikus lietotā PI zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā.

#### Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa lietošana

Ritonavīrs ir perorāli aktīvs peptidomimētisks HIV-1 un HIV-2 aspartilproteāzes inhibitors. HIV proteāzes nomākšana padara enzīmu nespējīgu pārveidot *gag-pol* poliproteīna priekštecī, kas noved pie morfoloģiski nenobriedušu HIV daļiņu, kas nav spējīgas sākt jaunu infekcijas ciklu, veidošanās. Ritonavīram piemīt selektīva afinitāte pret HIV proteāzi, kā arī neliela inhibējoša aktivitāte pret cilvēka aspartilproteāzi.

Ritonavīrs bija pirmais proteāzes inhibitors (apstiprināts 1996. gadā), kura efektivitāte tika apstiprināta pētījumā ar klīniskiem mērķa kritērijiem. Tomēr ritonavīra metabolismu kavējošo īpašību dēļ tā lietošana par citu proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātāju ir svarīgākais ritonavīra izmantošanas veids klīniskajā praksē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvas vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 45 veseliem pieaugušajiem, 3. dienā 12 stundu laikā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 5,5 (7,6), lietojot 400 mg ritonavīra divreiz dienā. 3. dienā ritonavīra darbība bija apmēram 1,5 reizes stiprāka, nekā novērots pēc 600 mg lietošanas divreiz dienā līdzsvara koncentrācijā. Nevienam dalībniekam QTcF nepalielinājās par  $\geq 60$  msec no sākotnējā vai QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 msec sliekšni.

Šajā pašā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,0 msec līdz 24,0 msec 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 252 msec un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Rezistence

*In vitro* tika atlasīti un no pacientiem, kas ārstēti ar terapeitiskām ritonavīra devām, izolēti pret ritonavīru rezistenti HIV-1 izolāti.

Ritonavīra pretretrovīrusu darbības pavājināšanās primāri ir saistīta ar proteāzes mutācijām V82A/F/T/S un I84V. Citu mutāciju uzkrāšanās proteāzes gēnā (tostarp 20., 33., 36., 46., 54., 71. un 90. pozīcijā) arī var veicināt ritonavīra rezistenci. Kopumā, ar ritonavīra rezistenci saistītajām mutācijām uzkrājoties, krustotās rezistences dēļ jutība pret atsevišķiem citiem PI var mazināties. Specifiska informācija par proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu atbildreakciju pret citiem proteāzes inhibitoriem, jāmeklē šo līdzekļu zāļu aprakstā vai oficiālajos regulārajos atjauninājumos.

## Klīniskās farmakodinamikas dati

Ritonavīra iedarbību (lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) uz slimības aktivitātes bioloģiskiem marķieriem, piemēram, CD4 šūnu skaitu un vīrusu RNS, vērtēja vairākos pētījumos, iesaistot ar HIV-1 inficētus pacientus. Tālāk minēti svarīgākie pētījumi.

### *Lietošana pieaugušajiem*

Kontrolētā pētījumā, kas tika pabeigts 1996. gadā, ar ritonavīru kā papildlīdzekli ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar nukleozīdu analogiem un kuriem sākotnējais CD4 šūnu skaits  $\leq 100$  šūnas/ $\mu$ l, konstatēja mirstības un AIDS simptomu kompleksa mazināšanos. Vidējās HIV RNS līmeņa pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, 16 nedēļu laikā bija  $-0,79 \log_{10}$  (vidējais maksimuma samazinājums:  $1,29 \log_{10}$ ) ritonavīra grupā pret  $-0,01 \log_{10}$  kontrolgrupā. Biežāk izmantotie nukleozīdi šajā pētījumā bija zidovudīns, stavudīns, didanozīns un zalcitabīns.

Pētījumā, kas tika pabeigts 1996. gadā un kurā iesaistīja pacientus ar mazāk progresējušu HIV-1 infekciju (CD4 200 – 500 šūnas/ $\mu$ l) bez iepriekšējas pretretrovīrusu terapijas, ritonavīrs kombinācijā ar zidovudīnu vai monoterapijas veidā mazināja vīrusu slodzi plazmā un palielināja CD4 šūnu skaitu. Vidējās HIV RNS līmeņa pārmaiņas 48 nedēļu laikā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija  $-0,88 \log_{10}$  ritonavīra grupā pret  $-0,66 \log_{10}$  ritonavīra un zidovudīna grupā pret  $-0,42 \log_{10}$  zidovudīna grupā.

Rezistences rašanās iespējamības dēļ, kā aprakstīts apakšpunktā 4.1. Terapeitiskās indikācijas, ritonavīra terapijas turpināšana jāvērtē, ņemot vērā vīrusu slodzi.

### *Lietošana pediatrikajā populācijā*

Atklātā pētījumā ar HIV inficētiem, klīniski stabiliem bērniem, kas tika pabeigts 1998. gadā, pēc 48 ārstēšanas nedēļām konstatēja nozīmīgu nosakāmā RNS līmeņa atšķirību ( $p = 0,03$ ) par labu trīskāršai ārstēšanas shēmai (ritonavīrs, zidovudīns un lamivudīns).

2003. gadā pabeigtā pētījumā 50 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 4 nedēļām līdz diviem gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu, saņēma  $350 - 450 \text{ mg/m}^2$  ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar  $160 \text{ mg/m}^2$  zidovudīna ik pēc 8 stundām un  $4 \text{ mg/kg}$  lamivudīna ik pēc 12 stundām. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 72% un 36% pacientu sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā par  $\leq 400$  kopijām/ml attiecīgi 16. un 104. nedēļā. Atbildreakcija, lietojot abas dozēšanas shēmas, kā arī visās pacientu vecuma grupās bija līdzīga.

2000. gadā pabeigtā pētījumā 76 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz divpadsmit gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu un/vai stavudīnu, saņēma  $350$  vai  $450 \text{ mg/m}^2$  ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar lamivudīnu un stavudīnu. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 50% un 57% pacientu attiecīgi no  $350$  un  $450 \text{ mg/m}^2$  devu grupām sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā līdz  $\leq 400$  kopijām/ml 48. nedēļā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Nav ritonavīra zāļu formas parenterālai ievadei, tādēļ uzsūkšanās apjoms un absolūtā bioloģiskā pieejamība nav noteikta. Ritonavīra farmakokinētiku, lietojot daudzkārtēju devu veidā, pētīja HIV pozitīviem pieaugušiem brīvprātīgajiem, paraugus ņemot pēc ēšanas. Lietojot daudzkārtējas devas, ritonavīra uzkrāšanās ir nedaudz mazāka nekā varētu būt, ņemot vērā datus par vienreizējas devas lietošanu, jo atkarībā no laika un devas palielinās šķietamais klīrenss (Cl/F). Konstatēja, ka laika gaitā ritonavīra vidējā minimālā koncentrācija mazinās, iespējams, enzīma indukcijas dēļ, bet tā stabilizējās 2. terapijas nedēļas beigās. Palielinot devu, laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ( $t_{\text{max}}$ ) nemainījās (aptuveni 4 stundas). Nieru klīrenss vidēji bija  $< 0,1 \text{ l/h}$ , un tas bija salīdzinoši nemainīgs visā devu diapazonā.

Farmakokinētikas raksturlielumi ritonavīra monoterapijas gadījumā, lietojot dažādas dozēšanas shēmas, parādīti šajā tabulā. Ritonavīra koncentrācija plazmā pēc vienreizējas 100 mg tabletes devas lietošanas ir līdzīga, kā lietojot mīksto kapsulu 100 mg devu pēc ēšanas.

#### 7. tabula. Ritonavīra dozēšanas shēma

	100 mg reizi dienā	100 mg divreiz dienā <sup>1</sup>	200 mg reizi dienā	200 mg divreiz dienā	600 mg divreiz dienā
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 vai 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>½</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 līdz 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Raksturlielumi izteikti kā ģeometriskie vidējie. Piezīme: ritonavīrs visu norādīto lietošanas shēmu ietvaros tika lietots pēc ēšanas.

#### *Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos*

Uzturs nedaudz samazina ritonavīra tabletes biopieejamību. Vienreizējas ritonavīra tablešu 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar vidēji treknu maltīti (857 kcal, 31% kaloriju no taukiem) vai ļoti treknu maltīti (907 kcal, 52% kaloriju no taukiem) bija saistīta ar ritonavīra AUC un C<sub>max</sub> pazemināšanos vidēji par 20-23%.

#### Izkliede

Ritonavīra šķietamais izklijes tilpums (V<sub>B</sub>/F) pēc vienreizējās 600 mg devas lietošanas ir aptuveni 20 – 40 l. Konstatēja, ka aptuveni 98 – 99% ritonavīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem, kas 1,0 – 100 µg/ml koncentrācijas robežās ir nemainīgs. Ritonavīrs vienlīdz izteikti saistās gan ar cilvēka alfa 1-skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar cilvēka seruma albumīnu (CSA).

Pētot zāļu izklijedi audos ar <sup>14</sup>C-iezīmētu ritonavīru žurkām, konstatēja, ka augstākā ritonavīra koncentrācija ir aknās, virsnierēs, aizkuņģa dziedzerī, nierēs un vairogdziedzerī. Žurku limfmezglos noteiktā attiecība starp zāļu koncentrāciju audos un plazmā ir aptuveni 1, kas liecina par ritonavīra izplatību limfātiskos audos. Smadzenēs ritonavīrs nokļūst minimāli.

#### Biotransformācija

Konstatēts, ka ritonavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, galvenokārt, izozīms CYP3A4 un mazākā mērā CYP2D6. Pētījumos ar dzīvniekiem, kā arī *in vitro* eksperimentos ar cilvēku aknu mikrosomām konstatēja, ka ritonavīrs tiek pakļauts galvenokārt oksidatīvam metabolismam. Cilvēkam noteica 4 ritonavīra metabolītus. Izopropiltiazola oksidēšanās metabolīts (M-2) ir galvenais metabolīts, un tam piemīt pamatsavienojumam līdzīga pretvīrusu aktivitāte. Tomēr M-2 metabolīta AUC bija aptuveni 3% no pamatsavienojuma AUC.

Konstatēts, ka mazām ritonavīra devām ir fundamentāla ietekme uz citu proteāzes inhibitoru (un citu CYP3A4 metabolizētu preparātu) farmakokinētiku, un citi proteāzes inhibitori var ietekmēt ritonavīra farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Eliminācija

Cilvēku pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu ritonavīru konstatēja, ka ritonavīra eliminācija notiek galvenokārt caur hepatobiliāro sistēmu; aptuveni 86% radioaktīvā elementa konstatēja izkārnījumos, no kura daļa, iespējams, bija neabsorbēts ritonavīrs. Šajos pētījumos netika atklāts, ka eliminācija caur nierēm būtu galvenais ritonavīra eliminācijas ceļš. Līdzīgus rezultātus ieguva pētījumos ar dzīvniekiem.

## Īpašas pacientu grupas

Nekonstatēja klīniski nozīmīgas AUC vai  $C_{max}$  atšķirības vīriešiem un sievietēm. Ritonavīra farmakokinētiskie raksturlielumi nebija statistiski nozīmīgi atkarīgi no ķermeņa masas vai muskuļu masas. 50 līdz 70 gadus veciem pacientiem, kuri lietoja 100 mg ritonavīra vienlaikus ar lopinavīru vai lielāku ritonavīra devu, nekombinējot to ar citu proteāzes inhibitoru, novēroja līdzīgas ritonavīra plazmas koncentrācijas, kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem.

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Ritonavīra iedarbība pēc daudzkārtēju ritonavīra devu lietošanas veseliem brīvprātīgiem (500 mg divreiz dienā) un cilvēkiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju (A un B grupa atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai, 400 mg divreiz dienā) pēc devas normalizēšanas starp abām grupām būtiski neatšķirās.

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ritonavīra farmakokinētikas raksturlielumi nav pētīti. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav gaidāmas nekādas kopējā organisma klīrensa pārmaiņas.

### *Pediatriskie pacienti*

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir vecāki par 2 gadiem un kas saņēma 250 mg/m<sup>2</sup> – 400 mg/m<sup>2</sup> zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija bērniem, lietojot 350 – 400 mg/m<sup>2</sup> zāļu divreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot 600 mg zāļu (aptuveni 330 mg/m<sup>2</sup>) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m<sup>2</sup>) par 2 gadiem vecākiem bērnu vecuma pacientiem bija aptuveni 1,5 – 1,7 reizes ātrāks nekā pieaugušiem indivīdiem.

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem un kuri saņēma 350 mg/m<sup>2</sup> – 450 mg/m<sup>2</sup> zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija šajā pētījumā bija ļoti dažāda un nedaudz zemāka nekā tā, kas tika konstatēta pieaugušajiem, kuri saņēma 600 mg (aptuveni 330 mg/m<sup>2</sup>) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m<sup>2</sup>) samazinājās līdz ar vecumu, un tā vidējais raksturlielums par 3 mēnešiem jaunākiem bērniem bija 9,0 l/h/m<sup>2</sup>, 7,8 l/h/m<sup>2</sup> bērniem no 3 līdz 6 mēnešu vecumam un 4,4 l/h/m<sup>2</sup> bērniem no 6 līdz 24 mēnešu vecumam.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka galvenie mērķa orgāni ir aknas, tīklene, vairogdziedzeris un nieras. Aknās novēroja hepatocelulāro, biliāro un fagocitāro elementu pārmaiņas ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Tīklenes pigmentepitēlija (RPE – *retinal pigment epithelium*) hiperplāziju un tīklenes deģenerāciju novēroja visos ritonavīra pētījumos ar grauzējiem, bet šādas pārmaiņas nekonstatēja suņiem. Ultrastrukturāli pierādījumi liecina, ka šīs tīklenes pārmaiņas var attīstīties sekundāri fosfolipidozes dēļ. Tomēr klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja zāļu izraisītas pārmaiņas acīs. Vairogdziedzera pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc ritonavīra lietošanas pārtraukšanas. Klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera funkcionālo testu novirzes. Žurkām konstatēja nieru pārmaiņas – tubulāru deģenerāciju, hronisku iekaisumu un proteīnūriju, un tās ir saistāmas ar sugai specifisku spontānu slimību. Turklāt klīniskos pētījumos nekonstatēja klīniski nozīmīgas patoloģiskas nieru pārmaiņas.

Toksiska ietekme uz attīstību žurkām (embrioletalitāte, samazināta augļa ķermeņa masa un pārkaulošanās aizkavēšanās, kā arī viscerālas pārmaiņas, tostarp aizkavēta sēklinieku noslīdēšana) radās galvenokārt gadījumos, kad deva bija toksiska mātei. Toksiska ietekme uz attīstību trušiem (embrioletalitāte, samazināts metiens un samazināta augļa ķermeņa masa) radās gadījumos, kad deva bija toksiska mātei.



Ritonavīram nekonstatēja mutagēniskas vai klastogēniskas īpašības, veicot vairākus *in vitro* un *in vivo* testus, to vidū Eimsa bakteriālo atgriezenisko mutāciju testu ar *S. typhimurium* un *E. coli*, peļu limfomas testu, peļu kodoliņu testu un hromosomu aberāciju testu ar cilvēka limfocītiem.

Ilgtermiņa kancerogēnēzes pētījumos ar pelēm un žurkām ritonavīram konstatēja šīm sugām specifisku tumorogēnisku iedarbību, bet tā nav nozīmīga cilvēkiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tablete

Kopovidons  
Sorbitāna laurāts  
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens  
Nātrija hlorīds  
Nātrija stearilfumarāts

#### Apvalks

Hipromeloze  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols  
Hidroksipropilceluloze  
Talks  
Dzelzs oksīds, dzeltenais (E172)  
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens  
Polisorbāts 80

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.  
ABPE pudelei: pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ABPE pudele ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu, kuram ir alumīnija indukcijas hermetizācijas ieliktnis un desikants.

Iepakojuma lielumi: 30, 90, 100 un vairāku kastīšu iepakojums pa 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotajām tabletēm.

OPA/Al/PVH-Al blisteriepakojums pa 30 un 90 tabletēm.

OPA/Al/PVH-Al perforēts dozējamu vienību blisteriepakojums pa 30 × 1 un 90 × 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/001  
EU/1/17/1242/002  
EU/1/17/1242/003  
EU/1/17/1242/004  
EU/1/17/1242/005  
EU/1/17/1242/006  
EU/1/17/1242/007  
EU/1/17/1242/008

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 10. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
ĪRIJA

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE ABPE PUDELEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Liels nātrija daudzums. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Jālieto kopā ar uzturu.  
Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/002 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/003 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ritonavir Mylan

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELES MARĶĒJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Liels nātrija daudzums. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

**Apvalkotā tablete**

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Jālieto kopā ar uzturu.

Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/001 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/002 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/003 100 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ritonavir Mylan

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**PUDEĻU VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Liels nātrija daudzums. Stākāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Jālieto kopā ar uzturu.

Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ritonavir Mylan

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA PUDELES UZLĪME (BEZ BLUE BOX)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Liels nātrija daudzums. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

**Apvalkotā tablete**

30 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Jālieto kopā ar uzturu.  
Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE BLISTERIM

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Liels nātrija daudzums. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotās tabletes (dozējamas vienības)

90 × 1 apvalkotās tabletes (dozējamas vienības)

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Jālieto kopā ar uzturu.

Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1242/005 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/006 90 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1242/007 30 × 1 apvalkotās tabletes (dozējamas vienības)  
EU/1/17/1242/008 90 × 1 apvalkotās tabletes (dozējamas vienības)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ritonavir Mylan

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes  
ritonavirum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Ritonavir Mylan 100 mg apvalkotās tabletes *ritonavirum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Ritonavir Mylan lietošanas
3. Kā lietot Ritonavir Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ritonavir Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto**

Ritonavir Mylan satur aktīvo vielu - ritonavīru. Ritonavīrs ir proteāzes inhibitors, lietots HIV infekcijas kontrolei. Lai nodrošinātu Jūsu HIV infekcijas kontroli, ritonavīrs tiek nozīmēts lietošanai kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm (pretretrovīrusu līdzekļiem). Ārsts konsultēs par Jums visvairāk piemēroto zāļu kombināciju.

Ritonavir Mylan lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.

#### **2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Ritonavir Mylan lietošanas**

**Nelietojiet Ritonavir Mylan šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm:
  - astemizols vai terfenadīns (bieži lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes);
  - amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns (lieto, lai ārstētu neritmisku sirdsdarbību);
  - dihidroergotamīns, ergotamīns (lieto, lai ārstētu migrēnas galvassāpes);
  - ergonovīns, metilergonovīns (lieto stipras asiņošanas apturēšanai, kas var rasties pēc dzemdībām vai aborta);
  - klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, triazolāms vai perorāli (iekšķīgi) lietots midazolāms (lieto, lai uzlabotu miegu un/vai mazinātu trauksmi);
  - klozapīns, pimozīds (lieto, lai ārstētu neparastas domas vai izjūtas);
  - kvetiapīns (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
  - lurazidons (lieto depresijas ārstēšanai);
  - ranolazīns (lieto stenokardijas (hroniskas sāpes krūtīs) ārstēšanai);
  - petidīns, propoksifēns (lieto, lai mazinātu sāpes);
  - cisaprīds (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
  - rifabutīns (lieto, lai novērstu/ārstētu noteiktas infekcijas)\*;

- vorikonazols (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai)\*;
- simvastatīns, lovastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- neratinibs (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- lomitatīds (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- alfuzosīns (lieto palielināta prostatas dziedzeru ārstēšanai);
- fuzidīnskābe (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- sildenafilis, ja Jūs slimojat ar plaušu slimību, sauktu par pulmonālo arteriālo hipertensiju, kas apgrūtina elpošanu. Pacienti, kuri neslimo ar šo slimību, var lietot sildenafilu impotencei (erektīlai disfunkcijai) sava ārsta uzraudzībā (skatīt punktā **Citas zāles un Ritonavir Mylan**);
- avanafilis vai vardenafilis (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- kolhicīns (podagras ārstēšanai), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Ritonavir Mylan**”);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši preparāti, jo tie var traucēt ritonavīra pilnvērtīgai iedarbībai. Divšķautņu asinszāle bieži ir augu preparātu, kurus Jūs varat iegādāties, sastāvā.

\* Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu, ka Jūs varat rifabutīnu un/vai vorikonazolu lietot kopā ar ritonavīra balstdevu (samazinātu devu), bet pilnu ritonavīra devu nedrīkst lietot kopā ar šīm divām zālēm.

Ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu par citu zāļu izmantošanu Ritonavir Mylan lietošanas laikā.

Par lietošanu kopā ar dažām citām zālēm, kurām ir nepieciešams pievērst īpašu uzmanību, skatiet arī zāļu sarakstu punktā “Citas zāles un Ritonavir Mylan”.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Ritonavir Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu.

#### **Svarīga informācija**

- Ja Ritonavir Mylan jālieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir svarīgi, lai Jūs arī uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Šajās instrukcijās var būt papildu informācija par situācijām, kad ritonavīru nevajadzētu lietot. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Ritonavir Mylan (ritonavīru) vai citām nozīmētajām zālēm, lūdzu, uzdodiet tos savam ārstam vai farmaceitam.
- Ritonavīrs nav HIV infekcijas vai AIDS ārstniecisks līdzeklis.
- Cilvēkiem lietojot ritonavīru, joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju vai AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Ritonavir Mylan.

#### **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:**

- **Aknu slimība.**
- **B vai C hepatīts**, kas tiek ārstēts ar pretretrovīrusu zāļu kombinācijām, tā kā Jums ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Var būt nepieciešams regulāri veikt asins analīzes, lai pārlicinātos par pienācīgu aknu darbību.
- **Hemofilija**, tā kā ir saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar hemofiliju, kuri ir lietojuši šāda tipa zāles (proteāzes inhibitorus). Šādas reakcijas iemesls nav zināms. Jums var būt nepieciešamas papildus zāles, lai palīdzētu asinsrecai (faktors VIII), lai būtu iespēja kontrolēt jebkura veida asiņošanu.
- **Erektīlā disfunkcija**, tā kā zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai var izraisīt pazeminātu asinsspiedienu un paildzinātu erekciju.
- **Diabēts**, tā kā ir saņemti ziņojumi par dažiem pacientiem, kuriem lietojot proteāzes inhibitorus, novērota cukura diabēta gaitas pasliktināšanās vai cukura diabēta rašanās.
- **Nieru slimība**, jo Jūsu ārstam var būt nepieciešams pārbaudīt citu Jūsu lietoto zāļu devas (tādu kā proteāzes inhibitori).

## Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- **Nepārejoša caureja vai vemšana**, jo tas var mazināt Jūsu lietoto zāļu efektivitāti.
- **Slikta dūša** (šķebināšana), **vemšana** vai ir **vēdersāpes**, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Dažiem pacientiem, lietojot ritonavīru, var rasties nopietnas problēmas ar aizkuņģa dziedzeri. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja tas ir attiecināms uz Jums.
- **Infekcijas simptomi** – nekavējoši informējiet savu ārstu. Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var atkal parādīties iepriekšējās infekcijas simptomi, pat tad, ja viņi nav zinājuši par tādiem. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildreakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām. Papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, nespēku, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūzdu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.
- **Locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, par to informējiet ārstu, tā kā tās var būt pazīmes kaulaudu atmiršanas problēmai (osteonekroze). Dažiem pacientiem, kuri lieto pretretrovīrusu līdzekļus, var attīstīties šī slimība.
- **Muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums**, it īpaši kombinētā pretretrovīrusu terapijā iekļaujot proteāzes inhibitorus un nukleozīdu analogus. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas (skatīt 4. punktu **Iespējamās blakusparādības**).
- **Reibonis, apreibums, sinkope vai neregulāri sirdspuksti**. Dažiem pacientiem, lietojot ritonavīru, var būt izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG). Pasakiet savam ārstam, ja Jums ir sirds bojājums vai vadāmības traucējumi.
- ja Jums ir kādas citas sūdzības par veselību, apspriediet tās ar savu ārstu, cik ātri vien iespējams.

## Bērni un pusaudži

Ritonavir Mylan nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

## Citas zāles un Ritonavir Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas saņemtas bez receptes. Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar ritonavīru. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “Nelietojiet Ritonavir Mylan šādos gadījumos”. Ir dažas zāles, kuras var lietot tikai noteiktos apstākļos, kuri aprakstīti tālāk.

Šie brīdinājumi ir jāņem vērā, ja Ritonavir Mylan tiek lietots kā pilna deva. Tomēr šie brīdinājumi var attiekties, kad Ritonavir Mylan ir lietots samazinātās devās (balstdevās), lietojot kopā ar citām zālēm.

## Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo šādā gadījumā jāievēro īpaša piesardzība:

- **Sildenafilis vai tadalafilis** pret impotenci (erektīlai disfunkcijai).  
Var būt nepieciešamība samazināt šo zāļu devu un/vai lietošanas biežumu, lai izvairītos no asinsspiediena pazemināšanās un erekcijas paildzināšanās. Jūs nedrīkstat lietot Ritonavir Mylan ar sildenafilu, ja Jums ir pulmonālā arteriālā hipertensija (skatīt arī 2. punktu **Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Ritonavir Mylan lietošanas**). Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat tadalafilu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai.
- **Kolhicīns** podagras ārstēšanai, jo ritonavīrs var paaugstināt šo zāļu līmeni asinīs. Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot ritonavīru vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, “**Nelietojiet Ritonavir Mylan šādos gadījumos**”).

- **Digoksīns** (sirds zāles). Jūsu ārstam var būt nepieciešamība pielāgot Jums digoksīna devu un uzraudzīt Jūsu stāvokli, lietojot vienlaikus ar Ritonavir Mylan, lai novērstu sirdsdarbības problēmas.
- **Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi**, kas satur etinilestradiolu, tā kā ritonavīrs var pazemināt to efektivitāti. Tā vietā ir ieteicams lietot prezervatīvus vai citas nehormonālas pretapaugļošanās metodes. Lietojot ritonavīru ar šāda tipa hormonālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem, Jūs varat novērot arī neregulāru dzemdes asiņošanu.
- **Atorvastatīns vai rosuvastatīns** (paaugstinātam holesterīna līmenim), tā kā ritonavīrs var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs. Pirms holesterīna līmeni pazeminošu zāļu lietošanas kopā ar ritonavīru, konsultējieties ar ārstu (skatīt arī “**Nelietojiet Ritonavir Mylan šādos gadījumos**”).
- **Steroidi** (piemēram, deksametazons, flutikazona propionāts, prednizolons, triamcinolons), tā kā ritonavīrs var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs, kas var veicināt Kušinga sindromu (apaļīgas sejas veidošanos) un samazināt steroīdo hormonu izdali. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu steroīdu devu vai veikt rūpīgu Jūsu blakusparādību kontroli.
- **Trazodons** (antidepresants), lietojot kopā ar ritonavīru, var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības kā slikta dūša, reibonis, pazemināts asinsspiediens un sinkope.
- **Rifampicīns un sahinavīrs** (attiecīgi lieto tuberkulozes un HIV ārstēšanai), tā kā vienlaikus lietojot kopā ar ritonavīru, var izraisīt smagus aknu darbības traucējumus.
- **Bosentāns, riociguats** (lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai), tā kā ritonavīrs var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs.

Ir citas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar ritonavīru, jo to iedarbība, vienlaikus lietojot, var pastiprināties vai pavājināties. Dažos gadījumos Jūsu ārstam var būt jāveic noteiktas pārbaudes, jāmaina devas vai regulāri Jūs jāizmeklē. Pasakiet ārstam, ja lietojat kādas receptu vai bezreceptu zāles, tostarp ārstniecības augu preparātus, taču īpaši svarīgi ir pieminēt tālāk norādītās zāles:

- amfetamīns vai amfetamīna atvasinājumi;
- antibiotikas (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, abemaciklībs, afatinībs, apalutamīds, ceritinībs, enkorafenībs, dasatinībs, ibrutinībs, nilotinībs, venetoklakss, vinkristīns, vinblastīns);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinībs);
- antikoagulantī (piemēram, dabigatrāna eteksilāts, edoksabāns, rivaroksabāns, vorapaksars, varfarīns);
- antidepresanti (piemēram, amitriptilīns, dezipramīns, fluoksetīns, imipramīns, nefazodons, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns, trazodons);
- pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itraconazols);
- prethistamīna līdzekļi (piemēram, loratadīns, feksofenadīns);
- pretretrovīrusu zāles, tostarp HIV proteāzes inhibitori (amprenavīrs, atazanavīrs, darunavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs), nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori jeb NNRTI (delavirdīns, efavirens, nevirapīns) un citas zāles (didanozīns, maraviroks, raltegravīrs, zidovudīns);
- prettuberkulozes zāles (bedahilīns un delamanīds);
- pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un simeprevīrs);
- trauksmei, buspirons;
- pretastmas līdzekļi, teofilīns, salmeterols;
- atovakvons, noteikta tipa pneimonijas un malārijas ārstēšanai;
- buprenorfīns, pretsāpju līdzeklis, ko lieto hronisku sāpju ārstēšanai;
- bupropions, ko lieto smēķēšanas atmešanai;
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns);
- sirds zāles (piemēram, dizopiramīds, meksiletīns un tādi kalcija kanālu blokatori kā amlodipīns, diltiazems un nifedipīns);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, everolīms);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- morfīns un morfīnam līdzīgās zāles spēcīgu sāpju ārstēšanai (piemēram, metadons, fentanils);
- miegazāles (piemēram, alprazolāms, zolpidēms) un midazolāms injekcijas veidā;

- trankvilizatori (piemēram, haloperidols, risperidons, tioridazīns);
- kolhicīns, podagras ārstēšanai.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar ritonavīru. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “Nelietojiet Ritonavir Mylan šādos gadījumos”.

### **Ritonavir Mylan lietošana kopā ar uzturu**

Ritonavir Mylan tabletes ieteicams lietot kopā ar uzturu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas ir ļoti svarīgi konsultēties ar ārstu.**

Ir liels informācijas apjoms par ārstēšanu ar ritonavīru (Ritonavir Mylan aktīvā viela) grūtniecības laikā. Kopumā sievietēm pēc pirmajiem trīs grūtniecības mēnešiem ritonavīrs tika lietots mazākā devā (balstdevā) kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem. Ritonavīra lietošana neliecina par iedzimtu defektu biežuma palielināšanos salīdzinājumā ar kopējā iedzīvotāju grupā paredzamo.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.[DPE1]

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ritonavir Mylan lietošana var radīt reiboni. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja izjūtat ietekmi.

### **Ritonavir Mylan satur nātriju**

Šīs zāles satur 87,75 mg nātrija katrā tabletē. Tas ir līdzvērtīgi 4,4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir nepieciešamas piecas vai vairāk tabletes dienā ilgāku laiku, īpaši, ja Jums ir ieteikts ievērot zema saturs sāls (nātrija) diētu.

## **3. Kā lietot Ritonavir Mylan**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles jālieto vienreiz vai divreiz dienā kopā ar ēdienu katru dienu.

Svarīgi ir Ritonavir Mylan tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Ritonavir Mylan ieteicamās devas:

- ja Ritonavir Mylan lieto, lai pastiprinātu noteiktu citu pret-HIV zāļu iedarbību, parasti deva pieaugušajiem ir 1 – 2 tabletes vienu vai divas reizes dienā. Precīzākus ieteikumus par devām, tostarp bērniem, lasiet pret-HIV zāļu, ar kurām Ritonavir Mylan lieto kombinācijā, lietošanas instrukcijā;
- ja ārsts Jums paraksta pilnu devu, pieaugušajiem jāsāk ar 3 tabletēm no rīta un 3 tabletēm pēc 12 stundām, pakāpeniski palielinot to 14 dienu laikā līdz pilnai devai – 6 tabletēm – divreiz dienā (kopā 1200 mg dienā). Bērniem (2 – 12 gadu vecumā) ārstēšana jāuzsāk ar mazāku devu un jāpalielina līdz maksimālai ķermeņa lielumam atbilstošai devai.

Ārsts Jums pateiks, kāda deva ir jālieto.

Citas šo zāļu formas var būt vairāk piemērotas bērniem, kuriem ir grūtības norīt tabletes.

Ritonavir Mylan jālieto katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties. Ja kāda blakusparādība traucē lietot Ritonavir Mylan kā norādīts, nekavējoties pasakiet to ārstam. Caurejas epizožu laikā ārsts var lemt par papildus novērošanas nepieciešamību.

Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārliedcinieties, ka Jums ir pietiekami daudz Ritonavir Mylan. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliedcinieties, vai Jums ir pietiekami daudz Ritonavir Mylan līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.

### **Ja esat lietojis Ritonavir Mylan vairāk nekā noteikts**

Jūs varat izjust nejutīgumu, ādas tirpšanu, durstīšanas sajūtu, ja būsiet lietojis pārāk daudz ritonavīra. Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis vairāk Ritonavir Mylan nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ja Jūs nevarat sazināties ar ārstu, nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā.

### **Ja esat aizmirsis lietot Ritonavir Mylan**

Ja esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk lietojiet izlaisto devu. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, nelietojiet to devu, ko izlaidāt. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Ritonavir Mylan**

Pat ja jūtaties labāk, nepārtrauciet Ritonavir Mylan lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Lietojot Ritonavir Mylan kā ieteikts, ir vislielākā iespēja aizkavēt rezistences rašanos pret zālēm.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ritonavīra blakusparādības, to lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir atkarīgas arī no šīm citām zālēm. Tāpēc ir svarīgi, lai Jūs uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukcijas blakusparādību nodaļu.

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- sāpes vēdera augšdaļā vai lejasdaļā
- vemšana
- caureja (var būt spēcīga)
- slikta dūša
- pietvīkums, karstuma sajūta
- galvassāpes
- reibonis
- sāpes kaklā
- klepus
- kuņģa darbības traucējumi vai gremošanas traucējumi
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās, pēdās vai ap lūpām un muti
- vājuma/noguruma sajūta
- slikta garša mutē
- nervu bojājumi, kas var izraisīt vājumu un sāpes
- nieze
- izsitumi
- locītavu sāpes un muguras sāpes



**Bieži:** var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- alerģiskas reakcijas, tostarp ādas izsitumi (var būt sarkani, piepacelti, niezoši), smaga ādas un citu audu tūska
- nespēja gulēt (bezmiegs)
- trauksme
- paaugstināts holesterīna līmenis
- paaugstināts triglicerīdu līmenis
- podagra
- asiņošana no kuņģa
- aknu iekaisums un dzeltena ādas krāsa vai dzeltenīgs baltums
- pastiprināta urinācija
- samazināta nieru funkcija
- krampji (lēkmes)
- zems trombocītu līmenis asinīs
- slāpes (dehidratācija)
- patoloģiski smaga asiņošana menstruāciju laikā
- vēdera pūšanās (gāzu uzkrāšanās)
- ēstgribas zudums
- mutes čūlas
- muskuļu sāpes (sāpīgums), jutīgums vai vājums
- drudzis
- ķermeņa masas samazināšanās
- laboratoriskie izmeklējumi: izmaiņas asins analīžu rezultātos (tādos kā asins sastāvs un šūnu skaits asinīs)
- apjukums
- grūtības koncentrēties
- ģībonis
- neskaidra redze
- plaukstu un pēdu tūska
- augsts asinsspiediens
- zems asinsspiediens un ģībšanas sajūta pieceloties
- aukstas plaukstas un pēdas
- pinnes

**Retāk:** var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- sirdslēkme
- cukura diabēts
- nieru mazspēja

**Reti:** var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- smagas vai dzīvību apdraudošas ādas reakcijas, tai skaitā čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze)
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse)
- augsts glikozes līmenis asinīs

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- nierakmeņi

Informējiet savu ārstu, ja Jums ir slikta dūša (šķebina), Jums ir vemšana, vai ir vēdersāpes, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Informējiet ārstu arī, ja Jums ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (it īpaši gurnā, ceļgalā vai plecā) un grūtības kustēties, jo tās var būt osteonekrozes pazīmes (skatīt arī 2. punktu “**Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Ritonavir Mylan lietošanas**”).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar A un B tipa hemofiliju ārstēšanas laikā ar ritonavīru vai citiem proteāzes inhibitoriem. Ja tā notiek ar Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto ritonavīru, ziņots par izmainītiem aknu funkcionālo testu rezultātiem, hepatītu (aknu iekaisumu) un reti – dzelti. Dažiem cilvēkiem bija citas slimības vai arī viņi lietoja citas zāles. Pacientiem, ar esošu aknu slimību vai hepatītu, slimība var paasināties.

Saņemti ziņojumi par muskuļu sāpēm, muskuļu jutīgumu vai vājumu, īpaši gadījumos, kad tiek lietotas holesterīna līmeni pazeminošas zāles kombinācijā ar pretretrovīrusu terapiju, tostarp proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos muskuļu pārmaiņas bija nopietnas (rabdomiolīze). Neizskaidrojama vai nemitīga muskuļu sāpju, jutīguma, vājuma vai krampju

gadījumos pārstāji lietot zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu tuvākajā slimnīcā.

Pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, ja pēc Ritonavir Mylan lietošanas ievērojāt kādus simptomus, kas liecina par alerģisku reakciju, piemēram, izsitumus, niezošus izsitumus vai apgrūtinātu elpošanu.

**Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam sazināties ar ārstu, farmaceitu vai neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā vai neatliekamības gadījumā meklēt medicīnisko palīdzību.**

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Ritonavir Mylan**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai pudeles marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

ABPE pudelei: pēc pirmās atvēršanas izlietot 45 dienu laikā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Ritonavir Mylan satur**

- Aktīvā viela ir ritonavīrs. Katrā tabletē ir 100 mg ritonavīra.
- Citas tabletes sastāvdaļas ir: kopovidons, sorbitāna laurāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, nātrija hlorīds, nātrija stearilfumarāts (skatīt 2. punktu "Ritonavir Mylan satur nātriju").
- Tabletes apvalka sastāvdaļas ir hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, hidroksipropilceluloze, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, polisorbāts 80.

### **Ritonavir Mylan ārējais izskats un iepakojums**

Ritonavir Mylan apvalkotās tabletes ir dzeltenas, abpusēji izliektas, kapsulas formas tabletes ar slīpām malām, kurām vienā pusē ir iespaidums "M163", bet otra puse ir bez iespaiduma.

Ritonavir Mylan apvalkotās tabletes ir pieejamas plastmasas pudelēs ar skrūvējamu vāciņu un alumīnija hermetizācijas ieliktni, kas satur 30, 90 vai 100 tabletes, un vairāku kastīšu iepakojumā pa 90 tabletēm (satur 3 pudeles, kas katra satur 30 tabletes). Pudelēs ir arī desikants. Nenorīt desikantu.

Pieejams arī blisteriepakojumā pa 30 un 90 tabletēm un perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos pa 30 × 1 un 90 × 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Īrija

### **Ražotājs**

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13,  
Īrija

Mylan Hungary Kft,  
Mylan utca 1, Komárom, H-2900  
Ungārija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.