

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Mylan, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 87,75 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Żółta, w kształcie kapsułki tabletki, z wytłoczonym 'M163' na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1 (dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1, w podanych niżej dawkach, dopuszczono do obrotu do stosowania z rytonawirem, jako środkami nasilającymi ich właściwości farmakokinetyczne.

Stosowanie u dorosłych

Amprenawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę.

Fozamprenawir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w jednym produkcie z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg + 100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ART., ang. Antiretroviral treatment). U pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie stosować sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 200 mg dwa razy na dobę. (Nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni).

Darunawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ART, ang. antiretroviral treatment). Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART.

Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART.

Populacja pediatryczna: rytonawir jest zalecany u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawkowania, patrz informacje o produkcie leczniczym dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem. Ritonawir Mylan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek: ponieważ rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o dawkowaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby nie należy podawać rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha) bez dekompensacji, ze względu na brak badań farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, ponieważ stężenie podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy (PI) może się zwiększyć. Szczególne zalecenia odnośnie stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Należy zapoznać się z ChPL dla podawanego w skojarzeniu PI w celu uzyskania informacji o szczególnym dawkowaniu w tej populacji pacjentów.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli: Zalecana dawka produktu Ritonawir Mylan, tabletki powlekane wynosi 600 mg (6 tabletek), dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową - 1 200 mg), doustnie.

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru w początkowym okresie leczenia może przyczynić się do poprawy tolerancji leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (3 tabletki) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie przez okres nie dłuższy niż 14 dni dawkę zwiększać o 100 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Pacjenci nie powinni otrzymywać dawki 300 mg dwa razy na dobę dłużej niż 3 dni.

Populacja pediatryczna (w wieku 2 lat i starsze): zalecana dawka produktu Ritonawir Mylan, tabletki powlekane wynosi u dzieci 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie powinna przekraczać 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu Ritonawir Mylan należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększać co 2 – 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rytonawir o mocy 80 mg/ml w postaci roztworu doustnego).

U starszych dzieci leczenie można rozpocząć od podawania rytonawiru w postaci roztworu doustnego a leczenie podtrzymujące kontynuować stosując tabletki.

Dawkowanie Ritonavir Mylan, tabletki powlekane w przeliczeniu na powierzchnię ciała

Powierzchnia ciała (m²)	Dawka rytonawiru
0,50	200 mg rano i 200 mg wieczorem
1,00	400 mg rano i 300 mg wieczorem
1,25	500 mg rano i 400 mg wieczorem
1,50	500 mg rano i 500 mg wieczorem

Ritonavir Mylan nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek.

Obecnie brak danych dotyczących tej populacji pacjentów i dlatego nie można przedstawić szczególnych zaleceń odnośnie dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami i dlatego jego usunięcie z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby.

Rytonawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku.

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Ritonavir Mylan, tabletki powlekane podaje się doustnie, najlepiej z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Ritonavir Mylan, tabletki powlekane należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kiedy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych PI, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach.

Rytonawiru nie należy stosować jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne lub leku przeciwretrowirusowego u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie następujących produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie ekspozycji na podawany w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia istotnych pod względem klinicznym działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W przypadku niektórych produktów

lecniczych przeciwwskazania mogą dotyczyć bardziej sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwwirusowy niż sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne (np. ryfabutyna i worykonazol).

Grupa Farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwaritmiczne	Amiodaron, beprydyl, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych działań niepożądanych tych leków.
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwgrzybiczne	Worykonazol	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (400 mg dwa razy na dobę i więcej) z worykonazolem ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość utraty działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki.
Leki przeciwprątkowe	Ryfabutyna	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwwirusowego (600 mg dwa razy na dobę) z ryfabutyną ze względu na zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy i ryzyko działań niepożądanych, w tym zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne z ryfabutyną podano w punkcie 4.5.
Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Klozapina, pimozyd	Zwiększenie stężeń klozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych

działań niepożądanych tych leków.

Pochodne sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem sildenafilu reakcji niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).

Zmniejszenie stężenia rytonawiru

Produkty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).
------------------	----------------------	--

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS).

U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Należy poinformować pacjentów o braku dowodów potwierdzających, że stosowane obecnie leczenie

przeciwretrowirusowe zapobiega ryzyku przenoszenia HIV na inne osoby przez krew lub stosunki seksualne. Należy zatem stosować odpowiednie środki ostrożności.

Kiedy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy PI, należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania: zaleca się dodatkową kontrolę pacjenta w przypadku wystąpienia biegunki. Stosunkowo częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć wchłanianie i skuteczność (w wyniku pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Silne, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka związane z przyjmowaniem rytonawiru, mogą również pogorszyć czynność nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Hemofilia: informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u chorych na hemofilię typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Cukrzyca i hiperglikemia: informowano o wystąpieniu cukrzycy, hiperglikemii lub nasileniu się objawów istniejącej już cukrzycy u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i niekiedy przebiegała z kwasicą ketonową. U wielu z tych pacjentów występowały uprzednio schorzenia, wymagające stosowania leków, których działanie wiązało się z rozwojem cukrzycy lub hiperglikemii.

Lipodystrofia: skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe było związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia) u pacjentów zakażonych HIV. Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza o związku między tłuszczakowatością narządów trzewnych i inhibitorami proteazy oraz lipoatrofią i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi, jak starszy wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego produktu leczniczego takimi, jak dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego i związane z tym zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy zwrócić uwagę na oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Należy zastosować odpowiednie leczenie zaburzeń przemiany lipidowej (patrz punkt 4.8).

Zapalenie trzustki: należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie produktem Ritonavir Mylan (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *Combination antiretroviral therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Choroba wątroby: rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby. Pacjenci ze stabilnymi, ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha) bez dekomensacji, patrz punkt 4.2. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i groźących zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich monitorować zgodnie ze standardowymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia oznak pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroby nerek: ponieważ klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Informacje odnośnie szczególnego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Patrz również punkt 4.2.

Niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemia i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconiego), opisywano przy wykorzystaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.8).

Martwica kości: mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają ból w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR: wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących rytonawir w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Ritonawir Mylan u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić, gdy rytonawir jest stosowany jako lek przeciwretrowirusowy. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy szczególnie uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla danego PI, aby ustalić, czy w tym przypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5: należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil, tadalafil lub wardenafil, w celu leczenia zaburzeń erekcji, pacjentom stosującym rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru i tych produktów należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu trwania wzdrodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: metabolizm symwastatyny i lowastatyny - inhibitorów reduktazy HMG-CoA - w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym rhabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMGCoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Digoksyna: należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisywany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny z czasem mogą się zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

Rozpoczynając podawanie digoksyny pacjentom, którzy już stosują rytonawir, należy ostrożniej niż zazwyczaj, stopniowo wprowadzać digoksynę. Należy częściej oznaczać stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać dawkę zależnie od wyników badania fizykalnego i elektrokardiograficznego oraz oznaczonego stężenia digoksyny.

Etynyloestradiol: podczas podawania rytonawiru w dawkach leczniczych lub w małych dawkach, należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ rytonawir stosowany jednocześnie z lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi estradiol, prawdopodobnie zmniejszy ich działanie oraz zmieni profil krwawienia macicznego.

Glikokortykosteroidy: nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania glikokortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon: należy zachować szczególną ostrożność, kiedy rytonawir przepisywany jest pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4 i dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia trazodonu, jeśli stosowany jest jednocześnie z rytonawirem. Działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i omdlenia obserwowano u zdrowych ochotników w badaniach interakcji tych produktów po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban: Nie zaleca się stosowania rytonawiru u pacjentów przyjmujących rywaroksaban, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5).

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Profile interakcji inhibitorów HIV, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, zależą od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy PI, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Sakwinawir: nie należy stosować rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Wykazano, że większe dawki rytonawiru zwiększają częstość występowania działań niepożądanych. Podawanie w skojarzeniu sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń wątroby, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności (objawiającej się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych), jeśli te trzy produkty lecznicze podawane są jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Typranawir: stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiązano z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie dodatkowej ostrożności, ponieważ u pacjentów tych występuje ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogłoby to zmienić profil skuteczności takiego leczenia skojarzonego.

Fozamprenawir: nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania fozamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego i dlatego nie jest zalecane.

Atazanawir: nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania atazanawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmienić profil bezpieczeństwa atazanawiru (działanie na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie jest zalecane. Zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę można rozważać tylko wtedy, gdy atazanawir z rytonawirem są podawane w skojarzeniu z efawirenzem. Należy wówczas dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Reyataz.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 87,75 mg sodu w tabletkach. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie niskosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu produktu Ritonawir Mylan oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – "Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi"). Rytonawir może indukować reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

Istotne informacje odnośnie interakcji z produktami leczniczymi, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zawarte są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje produkt zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić produkt i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenie rytonawiru może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Wybrane produkty lecznicze (np. delawirdyna, efawirenz, fenytoina i ryfampicyna) podawane w skojarzeniu z rytonawirem mogą wpływać na stężenia rytonawiru w surowicy. Interakcje te opisane są w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi nie będącymi inhibitorami proteazy oraz innymi lekami nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi podano w tabelach poniżej.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu Ritonawir Mylan (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ²	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu w CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować produktu Ritonawir Mylan roztwór doustny w skojarzeniu z amprenawirem roztwór doustny z powodu ryzyka działania toksycznego substancji pomocniczych wchodzących w skład obu produktów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Agenerase.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ¹	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Reyataz.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Prezista.					
Fozamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-	↑ 11-

				krotnie	krotnie
	<p>Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fozamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fozamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fozamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fozamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Telzir.</p>				
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
			Rytonawir	↑ 72%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Indynawir ³	↔	↑ 4-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
	<p>Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.</p>				
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza dawka	500 co 12 h	Nelfinawir	↑ 152%	NO
			Rytonawir	↔	↔
	<p>Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.</p>				
Sakwinawir	1000 co 12 h	100 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 15-krotnie	↑ 5-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
	400 co 12 h	400 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 17-krotnie	NO
			Rytonawir	↔	↔
	<p>Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru.</p> <p>W badaniu klinicznym interakcji ryfampicyny 600 mg raz na dobę i sakwinawiru 1000 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, po 1 do 5 dniach skojarzonego podawania, stwierdzono ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do > 20-krotnej wartości górnej granicy normy. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną.</p> <p>Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Invirase lub Fortovase.</p>				
Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir	↑ 11-krotnie	↑ 29-krotnie
			Rytonawir	↓ 40%	NO
	<p>Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Aptivus.</p>				

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii.

2. Na podstawie porównania krzyżowego z amprenawirem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę w monoterapii.
3. Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii.
4. Na podstawie porównania krzyżowego z sakwinawirem w dawce 600 mg trzy razy na dobę w monoterapii.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu Ritonavir Mylan (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Dydanozyna	200 co 12 h	600 co 12 h 2 h później	Dydanozyna	↓ 13%	↔
Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
Delawirdyna	400 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ₁ Rytonawir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną.					
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz Rytonawir	↑ 21% ↑ 17%	
Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy.					
Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Celsenti.					
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina Rytonawir	↔ ↔	↔ ↔
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru.					
Raltegrawir	400 w dawce pojedynczej	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie obniżenie poziomu raltegrawiru.					
Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych.

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu Ritonavir Mylan (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
--	--	-------------------------------------	--	---

Antagoniści receptorów adrenergicznych α₁

Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
------------	--	--	--	--

Pochodne amfetaminy

Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach działania przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.4).			
------------	---	--	--	--

Leki przeciwbólowe

Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔
	Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.			
Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksydamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
	Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.			
Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu			

rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Leki przeciwartmyczne

Amiodaron, beprydyl, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Digoksyna

0,5, pojedyncza dawka dożylna	300 co 12 h, 3 dni	↑ 86%	NO
0,4, pojedyncza dawka doustna	200 co 12 h, 13 dni	↑ 22%	↔

Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwastmatyczne

Teofilina¹

3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
----------------	-------------	-------	-------

Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.

Leki przeciwnowotworowe

Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna

Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

Leki przeciwzakrzepowe

Rywaroksaban

10, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
----------------------	-------------	--------	-------

Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu i efektów farmakodynamicznych rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. W związku z tym, stosowanie rytonawiru nie jest zalecane u pacjentów stosujących rywaroksaban.

Warfaryna

5, pojedyncza dawka	400 co 12 h	↑ 9%	↓ 9%
S-warfaryna		↓ 33%	↔
R-warfaryna			

Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina

Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.

Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.
-------------------------------------	--

Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia dezypraminy, imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).
--	--

Dezypramina	100, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↑ 145%	↑ 22%
-------------	-------------------------------	-------------	--------	-------

Wartości AUC i C_{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.

Trazodon	50, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 2,4-krotnie	↑ 34%
----------	----------------------	-------------	---------------	-------

Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonom od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku.

Leki stosowane w dnie moczanowej

Kolchicyna	Podczas stosowania z rytonawirem spodziewany jest wzrost stężenia kolchicyny
------------	--

Leki przeciwhistaminowe

Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
------------------------	--

Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.
---------------	---

Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.
------------	---

Leki stosowane w zakażeniach

Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie
---------------	--

zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie ↑ 38-krotnie	↑ 2,5-krotnie ↑ 16-krotnie
	Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.			
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane.			
Worykonazol	200 co 12 h	400 co 12 h	↓ 82%	↓ 66%
	200 co 12 h	100 co 12 h	↓ 39%	↓ 24%
	Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwtretowirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.			
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Klarytromycyna Metabolit 14-OH klarytromycyna	500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.			
Erytromycyna, itraconazol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest			

w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, 500 co 12 h ↓ 20%/ ↑ 20% ↔ pojedyncza dawka Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.
--	--

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

Klozapina, pimozyd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.3).

Agonista receptorów β₂-adrenergicznych (długodziałający)

Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.
------------	--

Antagoniści kanału wapniowego

Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.
-----------------------------------	--

Antagoniści receptora endoteliny

Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększać maksymalne stężenia bozentanu w stanie stacjonarnym (C _{max}) i pole pod krzywą (AUC)
----------	--

Pochodne sporyszu

Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
---	---

Lek pobudzający perystaltykę

Cyzapryd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
----------	---

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA takich, jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększą się
---	--

w czasie jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rabdmiolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwretrowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
--------------------------------------	--	--	--	--

Inhibitory fosfodiesterazy

Sildenafil	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka sildenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie sildenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).				
Tadalafil	20, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Tadalafil z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne należy stosować z zachowaniem ostrożności w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny, prowadząc dokładną obserwację w celu wykluczenia ewentualnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).				

Wardenafil	5, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie
------------	---------------------	-------------	--------------	--------------

Wardenafil z rytonawirem podawanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 2,5 mg co 72 godziny prowadząc dokładną obserwację w celu wykluczenia ewentualnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo oraz triazolam	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badania interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu rytonawiru i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli rytonawir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.			
Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%
Petydyna	50, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetydyny	↑ 47%			
	↑ 87%			
	Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu - norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.			
Alprazolam	1, pojedyncza dawka	1, pojedyncza 2 dni 500 co 12 h, 10 dni	↑ 2,5-krotny	↔
			↓ 12%	↓ 16%
	Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.			

Buspiron
Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.

Lek nasenny

Zolpidem	5	200, 4 dawki	↑ 28%	↑ 22%
----------	---	--------------	-------	-------

Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.

Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Bupropion	150	100 co 12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 co 12 h	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje izoenzym CYP2B6 *in vitro* nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez dwa dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężenia bupropionu może się rozpocząć kilka dni po zapoczątkowaniu podawania rytonawiru w skojarzeniu.

Steroidy

Propionian flutykazonu, roztwór wodny, aerozol donosowy	200 µg 4 razy na dobę	100 co 12 h	↑ ~350-krotnie	↑ ~25-krotnie
---	-----------------------	-------------	----------------	---------------

U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wzięli lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania glikokortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężenia kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych glikokortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwwirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści wynikające z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.

Deksametazon
Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.

Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
-------------	----	-------------	-------	------

Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych,

gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.

NO: nie określono.

5. Na podstawie porównania grup równoległych.

6. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem.

Informowano o kardiologicznych i neurologicznych zdarzeniach niepożądanych, kiedy rytonawir podawany był w skojarzeniu z dyzopiramidem, meksyletyną lub nefazadonem. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Ponieważ rytonawir w wysokim stopniu wiąże się z białkami, poza wymienionymi powyżej interakcjami, należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego ze względu na wypieranie z miejsc wiązania z białkami podawanych w skojarzeniu produktów leczniczych.

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Ważne informacje dotyczące interakcji produktów leczniczych z rytonawirem, stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, znajdują się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego inhibitora proteazy, podawanego w skojarzeniu.

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂. Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenia podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Badania interakcji inhibitorów proteazy, których działanie nasilano przez dodanie rytonawiru (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wykazały, że podawanie w skojarzeniu omeprazolu lub ranitydyny nie wpływa istotnie na skuteczność rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany narażenia (około 6-18%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

U niewielkiej liczby kobiet w ciąży (> 800) stosowano rytonawir; u bardzo niewielkiej liczby (< 300) narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Te ograniczone dane nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działania na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu leczniczego Ritonavir Mylan w okresie ciąży można brać pod uwagę tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Z tego względu, w czasie leczenia zaleca się stosowanie innej, skutecznej i bezpiecznej metody zapobiegania ciąży.

Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach nie badano wydzielania leku z mlekiem. W badaniu na szczurach wykazano jednak występujące w okresie laktacji pewne działania na rozwój potomstwa, wskazujące na wydzielanie rytonawiru z mlekiem u tego gatunku. Kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Do działań niepożądanych zalicza się senność oraz zawroty głowy i dlatego należy to uwzględnić prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne zależą od podawanego w skojarzeniu leku z grupy PI. Informacje o działaniach niepożądanych znajdują się w ChPL dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Działania niepożądane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów dorosłych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rytonawir w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami były objawy z układu pokarmowego (w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha (górne i dolne)), zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje i parestezje w obrębie jamy ustnej) i zmęczenie / osłabienie.

Informowano o następujących reakcjach niepożądanych, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania stwierdzono po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne, w tym pokrzywka, obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, dna moczanowa, nabyta lipodystrofia, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk obwodowy, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca

	Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często	Zaburzenia smaku, parestezje wokół ust i obwodowe, bóle głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa Bezsenna, niepokój, splątanie, zaburzenia koncentracji, omdlenie, drgawki
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie w tym hipotonia ortostatyczna, obwodowe uczucie zimna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często	Bóle brzucha, nudności, biegunka (w tym ciężka powodująca zaburzenia elektrolitowe), wymioty, niestrawność Brak łaknienia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa żołądka i przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym wzrost enzymów wątrobowych AspAT, AlAT, GGT), wzrost poziomu bilirubiny we krwi (w tym żółtaczka)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Często Rzadko	Świąd, wysypka (w tym rumieniowa i grudkowa) Trądzik Zespół Stevensa-Johnsona, Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Często	Bóle stawów, ból pleców Zapalenie mięśni, rabdomioliza, bóle mięśni, miopatia / wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Niezbyt często	Zwiększone oddawanie moczu, zaburzenia czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny) Ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Nadmierne krwawienie menstruacyjne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie w tym osłabienie, zaczerwienienie twarzy, uczucie gorąca
	Często	Gorączka, zmniejszenie masy ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności amylazy, obniżenie poziomu wolnej i całkowitej tyroksyny
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia magnezu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczka występowały u pacjentów przyjmujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym z zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i twarzy, zwiększeniem masy tłuszczu w jamie brzusznej i otłuszczeniem narządów wewnętrznych, rozrostem piersi oraz nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo szyjnej (bawoli kark).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe związane było z takimi nieprawidłowościami przemiany materii, jak: hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę, hiperglikemia i zwiększenie stężenia kwasu mlekowego (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki obserwowano u pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje groźba podwyższenia stężenia triglicerydów i zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia z ostrym przedawkowaniem rytonawiru u ludzi są ograniczone. Jeden z pacjentów

uczestniczących w badaniach klinicznych przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1 500 mg/dobę i informował o pojawieniu się parestezji, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Informowano też o przypadku niewydolności nerek z towarzyszącym zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych.

U zwierząt (myszy i szczury) obserwowano takie oznaki toksyczności, jak zmniejszenie aktywności, ataksja, duszności i drżenia mięśniowe.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania rytonawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania rytonawiru powinno polegać na leczeniu podtrzymującym oraz monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na rozpuszczalność rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywowanego. Ponieważ rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę i w wysokim stopniu wiąże się z białkami, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE03

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Nasilanie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy oraz wpływu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na ogół osiąga się podając rytonawir w dawce 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje odnośnie wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteaz asparaginowych HIV-1 i HIV-2, aktywnym po podaniu doustnym. Hamowanie proteazy HIV przez rytonawir uniemożliwia oddziaływanie enzymu na prekursor poliproteinowy *gag-pol*, co prowadzi do wytwarzania cząsteczek HIV o niedojrzałej strukturze, niezdolnych do zapoczątkowania kolejnego cyklu zakażenia. Rytonawir ma wybiórcze powinowactwo do proteazy HIV i w nieznacznym tylko stopniu hamuje aktywność proteazy aspartylowej u człowieka.

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność udowodniono w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Ze względu jednak na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym zastosowaniem rytonawiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 45 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiła 5,5 (7,6) w przypadku podawania rytonawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W 3. dniu narażenie na rytonawir było około 1,5 razy większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym w przypadku podawania dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do

wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących rytonawir. Średnia zmiana wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,0 ms do 24,0 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 252 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Oporność

W badaniach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie działania przeciwwretrowirusowego rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) również może się przyczyniać do oporności na rytonawir. Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne leki z grupy PI może ulegać zmniejszeniu w wyniku oporności krzyżowej. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego innych inhibitorów proteazy lub oficjalnymi aktualizowanymi materiałami informującymi o mutacjach proteazy związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na te leki.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Wpływ rytonawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby takie, jak liczba komórek CD4 i miana wirusowego RNA, poddano ocenie w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze z tych badań omówiono poniżej.

Dorośli

Kontrolowane badanie zakończone w 1996 r, w którym rytonawir został zastosowany jako dodatkowy lek u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio dużymi dawkami analogów nukleozydów, z początkową liczbą komórek CD4 $\leq 100/\mu\text{l}$, wykazało zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS. Po 16 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, didanozyna i zalcytabina.

W badaniu zakończonym w 1996 r, z udziałem pacjentów z mniej zaawansowaną postacią zakażenia HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nie leczonych uprzednio lekami przeciwwretrowirusowymi, rytonawir w skojarzeniu z zydowudyną lub w monoterapii, zmniejszył miano wirusa w osoczu i zwiększył liczbę komórek CD4. Po 48 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość kontynuacji leczenia rytonawirem należy oceniać przez oznaczenie poziomu wirerii, ponieważ możliwe jest rozwinięcie się oporności tak, jak to opisano w punkcie 4.1 Wskazania do stosowania.

Populacja pediatryczna

W badaniu klinicznym zakończonym w 1998 r, przeprowadzonym metodą otwartej próby u dzieci zakażonych HIV w stabilnym stanie klinicznym, po 48 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną różnicę ($p=0,03$) w oznaczalnych poziomach RNA na korzyść terapii trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W badaniu zakończonym w 2003 r, 50 dzieci w wieku od 4 tygodni do 2 lat, zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i lamiwudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450

mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z zydowudyną 160 mg/m² pc. co 8 h i lamiwudyną 4 mg/kg mc. co 12 h. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W badaniu zakończonym w 2000 r, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio ani inhibitorem proteazy ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że w 48. tygodniu u 50% i 57% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 350 i 450 mg/m² pc. obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu do ≤ 400 kopii/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt rytonawiru do stosowania parenteralnego i dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i absolutnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Po podaniu wielokrotnym kumulacja rytonawiru była nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może z powodu indukcji enzymu, ale wydają się ulegać stabilizacji pod koniec okresu dwóch tygodni. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio poniżej 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne zaobserwowane podczas różnych schematów dawkowania rytonawiru stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej. Stężenie rytonawiru w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg w postaci tabletki było podobne jak po podaniu pojedynczej dawki 100 mg w postaci kapsułki elastycznej po jedzeniu.

Schemat dawkowania rytonawiru

	100 mg raz na Dobę	100 mg dwa razy na dobę ¹	200 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 lub 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Wartości wyrażone jako średnie geometryczne. Uwaga: we wszystkich wymienionych schematach rytonawir podawano po posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

Pokarm w niewielkim stopniu zmniejsza biodostępność produktu Ritonavir Mylan tabletki. Podanie pojedynczej dawki 100 mg produktu Ritonavir Mylan tabletki z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu (857 kcal, 31% kalorii pochodziło z tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (907 kcal, 52% kalorii pochodziło z tłuszczu) wiązało się ze średnim zmniejszeniem AUC i C_{max} rytonawiru o 20-23%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_B/F) rytonawiru wynosi w przybliżeniu 20–40 l po pojedynczej dawce 600 mg. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98–99% i wartość ta nie zmienia się w zakresie stężeń 1,0–100 µg/ml. Rytonawir wiąże się zarówno z ludzką kwaśną alfa₁-glikoproteina, jak i albuminą ludzkiej surowicy z porównywalnym powinowactwem. Rozmieszczenie w tkankach rytonawiru

znakowanego ^{14}C badano u szczurów, oznaczając najwyższe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Wynoszący około 1 stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia w osoczu, oznaczony w węzłach chłonnych szczura wskazuje, że rytonawir przenika do tkanek układu chłonnego. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Stwierdzono, że rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450, przede wszystkim przez izoenzym CYP3A, a w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Badania na zwierzętach oraz doświadczenia *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że rytonawir jest głównie metabolizowany przez utlenianie. U ludzi zidentyfikowano cztery metabolity rytonawiru. Głównym metabolitem powstającym w wyniku utleniania jest izopropylotiazol (M-2). Wykazuje on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego. Jednakże, AUC metabolitu M-2 wynosiło w przybliżeniu 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru, patrz punkt 4.5.

Eliminacja

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że wydalanie rytonawiru odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego leku. W badaniach tych nie wykazano, aby główną drogą eliminacji rytonawiru było wydalanie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Szczególne grupy pacjentów.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w AUC lub C_{\max} między mężczyznami i kobietami. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi, a masą ciała lub beztłuszczową masą ciała. Narażenie organizmu na rytonawir u pacjentów w wieku 50 – 70 lat, gdy podawano im dawkę 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem lub większe dawki bez jednoczesnego podawania innych inhibitorów proteazy, jest podobne do obserwowanego u młodszych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

Po podaniu dawki wielokrotnej zdrowym ochotnikom (500 mg dwa razy na dobę) i osobom z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha, 400 mg dwa razy na dobę) całkowite pole pod krzywą po normalizacji dawki nie różniło się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek.

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest jednak nieistotny i dlatego nie należy przewidywać zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci pediatryczni.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u dzieci w wieku powyżej 2 lat, zakażonych HIV, otrzymujących dawki od 250 mg/m² pc. 2 razy na dobę do 400 mg/m² pc. 2 razy na dobę. Stężenia rytonawiru oznaczane po podaniu dzieciom dawek 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych, którym podawano 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był około 1,5 do 1,7 razy szybszy u dzieci w wieku powyżej 2 lat niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku poniżej 2 lat otrzymujących dawki wynoszące od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były wysoce zmienne i nieco niższe niż oznaczone u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc. dwa razy na dobę). W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) zmniejszał się z wiekiem – mediana wynosiła 9,0 l/h/m²

u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych rytonawiru prowadzone na zwierzętach, określiły jako główne narządy docelowe wątrobę, siatkówkę, tarczycę i nerki. Zmiany wątrobowe obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe i układ fagocytarny i występowało jednocześnie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i zwyrodnienie siatkówki stwierdzono u gryzoni, ale nie znaleziono tych zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednakże badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na występowanie wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany w tarczycy ustępowały po zaprzestaniu podawania rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie ujawniły klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach takie, jak zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz co, jak się sądzi, można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto, w badaniach klinicznych, nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości ze strony nerek.

Stwierdzony u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienia w kostnieniu oraz zmiany trzewne, w tym opóźnione zstąpienie jąder) występował głównie wtedy, gdy podawano dawki toksyczne dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował wówczas, gdy podawano dawki toksyczne dla matek.

Nie stwierdzono działania mutagennego rytonawiru, ani uszkadzającego chromosomy w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames na *S. typhimurium* i *E. coli*, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojąderkowy w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Badania nad odległym działaniem rakotwórczym rytonawiru prowadzone na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, uważane jednak za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka:

Kopowidon
Sorbitanu laurynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Metylenu chlorek
Chlorek sodowy
Sodu stearylofumarat

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogole
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Żółty tlenek żelaza (E172)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu z wbudowanym środkiem osuszającym.

Opakowania zawierające 30, 60, 84, 90, 100 i 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania produktu leczniczego do stosowania>

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO