

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Sandoz, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru (*Ritonavirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub białawe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o przybliżonych wymiarach 17,1 mm długości i 9,1 mm szerokości, z wytłoczonym symbolem "H" po jednej stronie i „R9” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinni przepisywać lekarze z doświadczeniem w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki powlekane podaje się doustnie, z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Tabletki produktu leczniczego Ritonavir Sandoz należy połykać w całości, bez żucia, przełamywania lub rozkruszania.

Dawkowanie

Dawkowanie rytonawiru, jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (PI), należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1 w podanych niżej dawkach zatwierdzono do stosowania z rytonawirem, jako lekiem wzmacniającym ich właściwości farmakokinetyczne.

Dorośli

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

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

Fosamprenawir w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w złożonym produkcie leczniczym z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg +

100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe (ang. antiretroviral treatment, ART). U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ART, leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru w dawce 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie sakwinawiru w dawce 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir w dawce 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Typranawiru z rytonawirem nie należy stosować u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Darunawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów otrzymujących wcześniej ART. U niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART, można stosować darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę. W celu uzyskania dalszych informacji na temat dawkowania raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej ART, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego darunawiru.

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

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia dotyczące dawkowania znajdują się w tekstach informacyjnych dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek rytonawir można stosować jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki podawanego jednocześnie inhibitora proteazy. Klirens nerkowy rytonawiru jest mało istotny, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego. W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Zaburzenia czynności wątroby

Rytonawiru jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne nie należy stosować u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3). Rytonawir jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C wg Childa-Pugha) bez dekompensacji ze względu na brak badań farmakokinetycznych w tej grupie pacjentów i możliwość zwiększenia stężenia podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Szczególne zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. W celu uzyskania szczegółowych danych dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Dawkowanie rytonawiru jako leku przeciwtretowirusowego

Dorośli

Zalecaną dawką produktu leczniczego Ritonavir Sandoz jest 600 mg (6 tabletek) przyjmowanych doustnie dwa razy na dobę (łącznie 1200 mg na dobę).

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru na początku leczenia może pomóc w poprawie tolerancji

leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (3 tabletki) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie zwiększać dawkę przez okres nie dłuższy niż 14 dni o 100 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Dawki 300 mg dwa razy na dobę nie należy stosować dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 lat)

Zalecaną dawką rytonawiru u dzieci jest 350 mg/m² pc. podawanych doustnie dwa razy na dobę (nie więcej niż 600 mg dwa razy na dobę). Podawanie produktu leczniczego Ritonavir Sandoz należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. i zwiększać ją co 2 do 3 dni o 50 mg/m² pc. podawanych dwa razy na dobę. W tej grupie pacjentów może być odpowiednie stosowanie produktu leczniczego w innej postaci farmaceutycznej lub innej mocy.

U starszych dzieci dawkę podtrzymującą można podawać stosując produkt leczniczy w postaci tabletek zamiast roztworu doustnego.

Nie zaleca się stosowania rytonawiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u osób w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak danych dotyczących tej grupy pacjentów, dlatego nie można określić dla nich szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest mało istotny, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego. Ponieważ rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami, usunięcie jego znaczących ilości 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 u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ritonavir Sandoz u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie możliwe jest określenie zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z przeciwwskazaniami do stosowania danego inhibitora proteazy, zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rytonawiru nie należy stosować jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne ani leku przeciwretrowirusowego u osób z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów metabolicznych, w których uczestniczą izoenzymy CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie niżej

wymienionych produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu. Prowadzi to do zwiększenia stężenia tego produktu leczniczego i związanego z tym ryzyka znaczących klinicznie działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W odniesieniu do niektórych produktów leczniczych (tj. ryfabutyna i worykonazol) przeciwwskazania mogą być bardziej istotne, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwretrowirusowy, niż gdy stosowany jest jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne.

Grupa terapeutyczna	Produkty lecznicze w tej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia jednocześnie stosowanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego alfa-1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenie alfuzosyny w osoczu, mogące prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Zwiększone stężenie norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkiej niewydolności oddechowej, zaburzeń hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Wenetoklaks	Zwiększone stężenie wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza podczas rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego jej zwiększania (patrz punkt 4.5).
	Neratynib	Zwiększone stężenie neratynibu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększone stężenie amiodaronu, beprydylu, enkainidu, dronedaronu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenie kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwgrzybicze	Worykonazol	Jednoczesne stosowanie rytonawiru (w dawce 400 mg dwa razy na dobę i większej) z worykonazolem jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość braku działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te leki.

Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciw mykobakteriom	Ryfabutyna	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (500 mg dwa razy na dobę) jako leku przeciwretrowirusowego 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, neuroleptyki	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Klozapina, pimozyd	Zwiększone stężenie klozapiny i pimozydu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń hematologicznych lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenie kwetiapiny w osoczu, mogące prowadzić do śpiączki. Jednoczesne stosowanie z kwetiapiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenie pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń krwionośnych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten lek.
Leki modyfikujące stężenie lipidów		
Inhibitory reduktazy HMG Co-A	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększone stężenia lowastatyny i symwastatyny w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP).	Lomitapid	Zwiększone stężenie lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5)
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenie awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany, gdy stosowany tylko w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zwiększone stężenie sildenafilu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko działań niepożądanych sildenafilu (w tym niedociśnienia tętniczego i omdlenia).

		Podawanie w kojarzeniu z syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami wzrodu, patrz punkty 4.4 i 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenie wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, podawany doustnie midazolam i triazolam	Zwiększone stężenia w osoczu klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, podawanego doustnie midazolamu i triazolamu. Dlatego zwiększa się ryzyko skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te leki. (Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5).
Zmniejszenie stężenia rytonawiru		
Leki ziołowe	Ziele dziurawca	Leki ziołowe zawierające ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) powodują ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu i osłabienia działania klinicznego rytonawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani AIDS. U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa w wyniku leczenia przeciwretrowirusowego znacząco zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć pewnego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się ze szczegółami dotyczącymi ostrzeżeń i środków ostrożności dla danego inhibitora proteazy, zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

W razie wystąpienia biegunki zaleca się szczególne monitorowanie stanu pacjenta. Względnie częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć jego wchłanianie i skuteczność (na skutek pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych jednocześnie stosowanych 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

Istnieją doniesienia o nasilonych krwawieniach, w tym o powstawaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorem proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorem proteazy lub wznowiono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, chociaż nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zapalenie trzustki

Rozpoznanie takie należy brać pod uwagę u pacjentów, u których występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak zwiększona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a w razie stwierdzenia zapalenia trzustki, stosowanie produktu leczniczego Ritonavir Sandoz należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje takie 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 należy ocenić i w razie konieczności wdrożyć leczenie.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas ich pojawienia się jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, otrzymujących skojarzone leczenie przeciwwirusowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. Podczas 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 dotyczące wątroby występują częściej podczas skojarzonego leczenia przeciwwirusowego i należy je monitorować zgodnie ze standardową praktyką. W razie objawów pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroba nerek

Ponieważ klirens nerkowy rytonawiru jest nieznaczący, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia klirensu całkowitego (patrz także punkt 4.2).

W praktyce klinicznej fumaran dizoproksylu tenofowiru powodował niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i uszkodzenie bliższych kanalików nerkowych (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Wprawdzie etiologię tego schorzenia uznaje się za wieloczynnikową (w tym związaną ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem

masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Pacjentom należy poradzić, aby zwrócili się do lekarza w razie bóli w stawach, sztywności 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 otrzymujących rytonawir pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir), w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Ritonawir Sandoz u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić podczas stosowania rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli rytonawir stosowany jest jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, należy brać pod uwagę 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 wypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sylденаfil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń wzwodu pacjentom otrzymującym rytonawir. Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie rytonawiru z tymi produktami leczniczymi znacznie zwiększy ich stężenie, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzwodu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru z syldenafilem stosowanym w leczeniu nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z rytonawirem ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdmiolizy. Należy również zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Wprawdzie eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, ale informowano o zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Podczas stosowania z rytonawirem podawanym jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy, dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny powinny być możliwie najmniejsze. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, więc nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicyna

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A (jak rytonawir) notowano zagrażające życiu i powodujące zgon interakcje lekowe (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, gdyż jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny mogą zmniejszyć się z czasem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących digoksynę jej dawkę należy zmniejszyć o połowę na początku stosowania rytonawiru i przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania obu leków dokładniej niż zwykle obserwować stan pacjenta.

U pacjentów otrzymujących już rytonawir wprowadzenie digoksyny powinno być bardziej stopniowe niż zwykle. Należy w tym czasie częściej kontrolować stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać jej 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 mechanicznych środków antykoncepcyjnych lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, gdyż rytonawir stosowany jednocześnie ze środkami 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, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując rytonawir pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4, dlatego jednoczesne stosowanie z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia trazodonu. W badaniach interakcji po podaniu pojedynczej dawki obserwowano u zdrowych ochotników następujące działania niepożądane: nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban ze względu na ryzyko nasilonego krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwość zwiększenia narażenia na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Worapaksar

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwość zwiększenia narażenia na worapaksar (patrz punkt 4.5).

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Dlatego należy unikać stosowania bedakiliny z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, bedakilinę razem z rytonawirem należy podawać z zachowaniem ostrożności. Zaleca się częstsze kontrolowanie zapisu EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu i silnego inhibitora CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego jeśli

jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem uznane jest za konieczne, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Rytonawir stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Profil interakcji inhibitorów proteazy HIV podawanych razem z rytonawirem w małej dawce zależy od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do określonego profilu interakcji PI znajduje się w punkcie 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI, którego właściwości farmakokinetyczne są wzmacniane.

Sakwinawir

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

Sakwinawiru z rytonawirem nie należy podawać razem 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 dekomensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C konieczna jest szczególna ostrożność, gdyż u pacjentów tych istnieje zwiększone ryzyko hepatotoksyczności.

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

Fozamprenawir

Nie oceniano w warunkach klinicznych 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 oceniano w warunkach klinicznych 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), 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 dla atazanawiru.

Produkt leczniczy Ritonavir Sandoz zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Rytonawir ma duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu rytonawiru

i produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego produktu leczniczego, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. Wobec wybranych produktów leczniczych (tj. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może zmniejszać się z czasem. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące.

Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez nich) na aktywność glikoproteiny P może zmniejszać się z czasem (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – „Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu inne niż przeciwretrowirusowe produkty lecznicze”). Rytonawir może indukować proces glukuronidacji i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie ekspozycji na te produkty lecznicze oraz osłabienie w ten sposób lub skrócenie ich działania leczniczego.

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

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania leków ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Nie wolno stosować jednocześnie leków ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru. Jeśli pacjent już stosuje dziurawiec zwyczajny, należy przerwać jego przyjmowanie i, jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Po odstawieniu dziurawca stężenie rytonawiru może się zwiększyć, więc może być konieczne ponowne ustalenie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

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

Produkty lecznicze, na które wpływa podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi niebędącymi inhibitorami proteazy i innymi lekami niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi, podano w poniższych tabelach. Ta lista nie jest zamknięta, ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Jednocześnie podawany produkt leczniczy	Dawka jednocześnie podawanego produktu leczniczego (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C_{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ²	↑ 64%	↑ 5-krotne
Rytonawir zwiększa stężenie amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Badania kliniczne potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować rytonawiru w roztworze doustnym z amprenawirem w roztworze doustnym ze względu na ryzyko toksycznego działania substancji pomocniczych obu leków. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ¹	↑ 86% ↑ 2-krotne	↑ 11-krotne ↑ 3-7-krotne

	Rytonawir zwiększa stężenie atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Badania kliniczne potwierdziły 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 dla atazanawiru.				
Darunawir	600 w dawce pojedynczej	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotne	
	Rytonawir zwiększa stężenie darunawiru w surowicy w wyniku hamowania aktywności 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 dla darunawiru.				
Fozamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotne	↑ 11-krotne
	Rytonawir zwiększa stężenie amprenawiru (z fozamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Fozamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. Badania kliniczne potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność fozamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fozamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fozamprenawiru.				
Indynawir	800 co 12 h 400 co 12 h	100 co 12 h 400 co 12 h	Indynawir ³ Rytonawir Indynawir ³ Rytonawir	↑ 178% ↑ 72% ↔ ↔	NO NO ↑ 4-krotne ↔
	Rytonawir zwiększa stężenie indynawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Nie ustalono odpowiednich dawek takiego połączenia w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności. Minimalne korzyści ze wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir uzyskuje się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) ze względu na zwiększenie ryzyka kamicy nerkowej.				
Nelfinawir	1250 co 12 h 750 w dawce pojedynczej	100 co 12 h 500 co 12 h	Nelfinawir Nelfinawir Rytonawir	↑ 20do 39% ↑ 152% ↔	NO NO c
	Rytonawir zwiększa stężenie nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Nie ustalono odpowiednich dawek takiego połączenia w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności. Minimalne korzyści ze wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir uzyskuje się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.				
Sakwinawir	1000 co 12 h 400 co 12 h	100 co 12 h 400 co 12 h	Sakwinawir ⁴ Rytonawir Sakwinawir ⁴ Rytonawir	↑ 15-krotne ↔ ↑ 17-krotne ↔	↑ 5-krotne ↔ NO ↔
	Rytonawir zwiększa stężenie sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę podawany z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia ekspozycję ogólnoustrojową na sakwinawir przez 24 godziny podobną lub większą od uzyskiwanej po podawaniu sakwinawiru w dawce 1200 mg trzy razy na dobę bez rytonawiru. W badaniu klinicznym oceniającym u zdrowych ochotników interakcję ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę i sakwinawiru w dawce 1000 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę, odnotowano ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do >20-krotnej wartości górnej granicy normy po 1 do 5 dni skojarzonego podawania. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru z rytonawirem nie należy				

	podawać razem z ryfampicyną.				
	Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.				
Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir Rytonawir	↑ 11-krotne ↓ 40%	↑ 29-krotne NO
	Rytonawir zwiększa stężenie 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, gdyż może to zmienić skuteczność takiego leczenia skojarzonego. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla typranawiru.				
	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

Jednocześnie podawany produkt leczniczy	Dawka jednocześnie podawanego produktu leczniczego (mg)	Dawka rytonawiru (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	800 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ¹ Rytonawir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
	Z porównania z danymi historycznymi nie wynika, aby rytonawir wpływał na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Podczas jednoczesnego stosowania z delawirdyną można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru.				
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz ¹ Rytonawir	↑ 21% ↑ 17%	
	Podczas jednoczesnego podawania efawirenz i rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych).				
Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
	Rytonawir zwiększa stężenie marawiroku w surowicy na skutek hamowania CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia ekspozycji na marawirok. Dalsze informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla marawiroku.				
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina Rytonawir	↔ ↔	↔ ↔
	Jednoczesne podawanie rytonawiru i newirapiny nie prowadzi do żadnych istotnych klinicznie zmian właściwości farmakokinetycznych obu leków.				

Raltegrawir	400 w dawce pojedynczej	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Jednoczesne podawanie rytonawiru i raltegrawiru powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia raltegrawiru.					
Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężenie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodujące niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
NO: nie określono. 1. Na podstawie porównania grup równoległych.					

Wpływ rytonawiru na podawane jednocześnie produkty lecznicze niebędące lekami przeciwretrowirusowymi

Produkt leczniczy podawany jednocześnie	Dawka jednocześnie podawanego produktu leczniczego (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Wpływ na AUC jednocześnie podawanego produktu leczniczego	Wpływ na C _{max} jednocześnie podawanego produktu leczniczego
Antagoniści receptorów adrenergicznych α1				
Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Pochodne amfetaminy				
Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego może zwiększyć stężenie amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.4).			
Leki przeciwbólowe				
Buprenorfina Norbuprenorfina Metabolity glukuronidowe	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57% ↑ 33% ↔	↑ 77% ↑ 108% ↔
Zwiększenie stężenia w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych klinicznie zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty lecznicze podawane są jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym PI i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego jednocześnie PI w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.				
Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem może spowodować zwiększenie stężenia petydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych (w tym depresji oddechowej) podczas jednoczesnego stosowania fentanylu i rytonawiru.			
Metadon ¹	5 w dawce pojedynczej	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, ze				

	względnie na indukcję glukuronidacji. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.			
Morfina	Stężenie morfiny może być zmniejszone na skutek indukcji glukuronidacji przez podawany jednocześnie rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne.			
Leki przeciwdławicowe				
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A przez rytonawir, spodziewane jest zwiększenie stężenia ranolazyny. Jednoczesne podawanie z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki przeciwartmyczne				
Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu i chinidyny w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Digoksyna	0,5 w dawce pojedynczej <i>iv</i> .	300 co 12 h przez 3 dni	↑ 86%	NO
	0,4 w dawce pojedynczej	200 co 12 h przez 13 dni	↑ 22%	↔
Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir (stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne) sekrecji digoksyny, w której uczestniczy glikoproteina P. Zwiększone stężenie digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir może z czasem zmniejszyć się wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).				
Leki przeciwastmyczne				
Teofilina ¹	3 mg/kg mc. co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
	Ze względu na indukcję CYP1A2 może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny podawanej jednocześnie z rytonawirem.			
Leki przeciwnowotworowe				
Afatynib	20 mg w dawce pojedynczej	200 co 12 h/1 h przed	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg w dawce pojedynczej	200 co 12 h/ podawane jednocześnie	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg w dawce pojedynczej	200 co 12 h/ 6 h po	↑ 11%	↑ 5%
Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia wartości AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z rytonawirem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.				
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A4 przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego stosowania abemacyklibu i rytonawiru. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest niemożliwe do uniknięcia, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.			
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może			

	<p>prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na rytonawir i potencjalnej utraty odpowiedzi wirusologicznej. Dodatkowo, podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem, stężenia w surowicy mogą być zwiększone, co skutkuje ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym napadów drgawkowych.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i apalutamidu.</p>			
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z rytonawirem. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki cerytynibu w ChPL. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.</p>			
Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem może się zwiększyć ich stężenie w surowicy, co prowadzi do zwiększenia częstości działań niepożądanych.</p>			
Enkorafenib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania enkorafenibu i rytonawiru. Jeżeli korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być stosowany, należy uważnie monitorować pacjenta pod kątem bezpieczeństwa terapii.</p>			
Ibrutynib	<p>Stężenia ibrutynibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A przez rytonawir, co powoduje zwiększone ryzyko działania toksycznego, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza . Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z rytonawirem. Należy unikać jednoczesnego stosowania ibrutynibu i rytonawiru. Jeśli korzyść przewyższa ryzyko i zastosowanie rytonawiru jest konieczne, należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg i ściśle kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy działania toksycznego.</p>			
Neratynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A4 przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie neratynibu i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).</p>			
Wenetoklaks	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A przez rytonawir, co powoduje zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza podczas rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy jej stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu i przyjmują jego stałą dobową dawkę, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75% podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje dotyczące dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p>			
Leki przeciwzakrzepowe				
Rywaroksaban	10 w dawce pojedynczej	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
<p>Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego nie zaleca się stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban.</p>				

Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania aktywności CYP3A przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worapaksaru i rytonawiru (patrz punkt 4.4 i ChPL dla worapaksaru).			
Warfaryna S-warfaryna R-warfaryna	5 w dawce pojedynczej	400 co 12 h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Podczas stosowania z rytonawirem indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadziła do zmniejszenia stężenia R-warfaryny przy niewielkim działaniu farmakokinetycznym na S-warfarynę. Zmniejszone stężenie R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego, dlatego podczas podawania warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne zaleca się kontrolowanie parametrów krzepnięcia.				
Leki przeciwdrgawkowe				
Karbamazepina	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i rytonawiru.			
Diwalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy pobudza reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz glukuronidację, dlatego oczekuje się zmniejszenia stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenie rytonawiru w surowicy.			
Leki przeciwdepresyjne				
Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się uważne kontrolowanie działania leczniczego i działań niepożądanych podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).			
Dezypramina	100 w pojedynczej dawce doustnej	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 razem z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.				
Trazodon	50 w dawce pojedynczej	200 co 12 h	↑ 2,4-krotne	↑ 34%
Stwierdzono zwiększoną częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonem od najmniejszej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerancję leku.				
Leki przeciw dnie moczanowej				
Kolchicyna	Stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć, jeśli jest ona podawana razem z rytonawirem. Zgłaszano interakcje zagrażające życiu i powodujące zgon u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną			

	i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P), patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego kolchicynę.			
Leki przeciwhistaminowe				
Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia astemizolu lub terfenadyny w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwwirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężenia feksofenadyny. Zwiększone stężenie feksofenadyny może z czasem zmniejszyć się wraz z rozwojem indukcji.			
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A, dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenie loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest z rytonawirem.			
Leki przeciwzakazne				
Kwas fusydowy	Jednoczesne podawanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotne ↑ 38-krotne	↑ 2,5-krotne ↑ 16-krotne
	Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg trzy razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako lekiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w ChPL dla podawanego w skojarzeniu PI. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.			
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że podczas stosowania dużych dawek rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenie rytonawiru podawanego 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 przeciwwirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i rytonawiru jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta uzasadnia zastosowanie worykonazolu.				
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy indukuje sprzężenie z kwasem glukuronowym, dlatego oczekuje się zmniejszenia stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Bedakilina	Brak dostępnego badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji z zastosowaniem pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnych dawek lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie wywołane przez rytonawir, a bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas			

	długotrwałego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny, należy unikać jednoczesnego podawania. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, bedakilinę należy stosować z rytonawirem, z zachowaniem ostrożności. Zaleca się częstsze badania EKG i oznaczanie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).			
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 przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30-60 ml/min dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min o 75%.			
Delamanid	Brak dostępnego badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. Badanie interakcji u zdrowych ochotników z zastosowaniem delamanidu w dawce 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru w dawce 400 mg/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Jeśli jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem uznane jest za konieczne, przez cały okres stosowania delamanidu zaleca się bardzo częste badanie EKG ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705 (patrz punkt 4.4 i Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).			
Erytromycyna, itronazonol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia erytromycyny i itronazonolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy erytromycyna lub itronazonol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotne	↑ 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 wzmacniający właściwości farmakokinetyczne.			
Sulfametoksazol z trimetoprymem ²	800/600 w dawce pojedynczej	500 co 12 h	↓ 20%/↑ 20%	↔
	Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprymem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.			
Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki				
Klozapina, pimozyd	Podawanie razem z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia klozapiny lub pimozydu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.3).			
Lurazydon	Ze względu na hamowanie aktywności CYP3A przez rytonawir, należy spodziewać się zwiększenia stężenia lurazydonu. Jednoczesne stosowanie			

	z lurazydonemu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Kwetiapina	Ponieważ rytonawir hamuje CYP3A, należy oczekiwać zwiększenia stężenia kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie rytonawiru z kwetiapiną jest przeciwwskazane, gdyż może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.			
Agonista receptorów β2-adrenergicznych (długo działający)				
Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4, dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężenia salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.			
Antagoniści kanału wapniowego				
Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem.			
Antagoniści endoteliny				
Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększyć stężenie maksymalne (C_{max}) w stanie stacjonarnym i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) bozentanu.			
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania riocyguatu z rytonawirem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL dla riocyguatu).			
Pochodne sporyszu				
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Jednoczesne podawanie rytonawiru spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia alkaloidów sporyszu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Lek pobudzający perystaltykę				
Cyzapryd	Jednoczesne podawanie rytonawiru spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki o bezpośrednim przeciwwirusowym działaniu na HCV				
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania przez rytonawir glikoproteiny P, BCRP oraz OATP1B. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania glekaprewiru z pibrentaswirem i rytonawiru ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.			
Inhibitor proteazy HCV				
Symeprewir	200 raz na dobę	100 co 12 h	↑ 7,2-krotne	↑ 4,7-krotne
	Rytonawir zwiększa stężenie symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem.			
Inhibitory reduktazy HMG-CoA				
Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenie w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takich jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększy się podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężenia lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych razem z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od CYP3A. Wprawdzie eliminacja rozuwastatyny nie zależy od CYP3A, ale informowano o zwiększonej ekspozycji 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 lekiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwwirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od 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 w dawce pojedynczej	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
	Ze względu na zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu, należy rozważyć stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwwirusowy lub jako środek wzmacniający 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 wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A4, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Leki modyfikujące stężenie lipidów				
Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na lomitapid; silne inhibitory zwiększają ekspozycję około 27-krotnie. W wyniku hamowania aktywności CYP3A przez rytonawir, spodziewane jest zwiększenie stężeń lomitapidu. Jednoczesne stosowanie rytonawiru z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz pełne informacje dotyczące lomitapidu), patrz punkt 4.3.			
Inhibitory fosfodiesterazy (PDE5)				
Awanafil	50 w dawce pojedynczej	600 co 12 h	↑ 13-krotne	↑ 2,4-krotne
	Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Syldenafil	100 w dawce pojedynczej	500 co 12 h	↑ 11-krotne	↑ 4-krotne
	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania syldenafilu w leczeniu zaburzeń wzrodu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym wypadku dawka syldenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).			
Tadalafil	20 w dawce pojedynczej	200 co 12 h	↑ 124%	↔
	Należy zachować ostrożność podając tadalafil stosowany w leczeniu zaburzeń wzrodu razem z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne i podawać go w zmniejszonych dawkach wynoszących nie więcej niż 10 mg co 72 godziny, dokładnie obserwując ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).			

	Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz ChPL tadalafilu.			
Wardenafil	5 w dawce pojedynczej	600 co 12 h	↑ 49-krotne	↑ 13-krotne
	Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki uspokajające, leki nasenne				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu, więc jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie zbadano interakcji lekowych dla jednoczesnego podawania rytonawiru z benzodiazepinami. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu podanego doustnie w osoczu będzie istotnie zwiększone. Dlatego rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podawanie rytonawiru z midazolamem podawanym pozajelitowo wymaga zachowania ostrożności. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli rytonawir stosuje się razem z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne kontrolowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w wypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą jego dawkę.			
Triazolam	0,125 w dawce pojedynczej	200, 4 dawki	↑ >20-krotne	↑ 87%
	Jednoczesne podawanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia triazolamu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Petydyna Metabolit norpetydyna	50 w pojedynczej dawce doustnej	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
			↑ 49-krotne	↑ 13-krotne
Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu (norpetydyny), który ma działanie zarówno przeciwbólowe, jak i pobudzające na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenie norpetydyny może zwiększyć ryzyko działań ze strony OUN (tj. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.				
Alprazolam	1 w dawce pojedynczej	200 co 12 h przez 2 dni 500 co 12 h przez 10 dni	↑ 2,5-krotne ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Metabolizm alprazolamu był hamowany przez wprowadzenie rytonawiru. Rytonawir stosowany przez 10 dni nie miał działania hamującego. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.			
Buspiron	Rytonawir podawany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			

Lek nasenny				
Zolpidem	5	200, 4 dawki	↑ 26%	↑ 22%
	Zolpidem i rytonawir można podawać razem, dokładnie kontrolując, czy nie wyępuje nadmierne działanie uspokajające.			
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 przez CYP2B6. Podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu, w wyniku, jak się uważa, indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje <i>in vitro</i> CYP2B6, nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, nie wystąpiła istotna interakcja z bupropionem po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 2 dni), co wskazuje, że stężenie bupropionu może się zmniejszać po upływie kilku dni po rozpoczęciu skojarzonego stosowania z rytonawirem.				
Steroidy				
Podawany wziewnie, we wstrzyknięciu lub donosowo: propionian flutykazonu, budezonid, triamcinolon	U pacjentów otrzymujących rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano objawy ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu stwierdzono zmniejszenie o 86% stężenia kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem CYP3A, np. budezonidu i triamcinolonu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne z tymi glikokortykosteroidami, chyba że spodziewane korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub zmienić leczenie na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w razie odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas.			
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest razem z rytonawirem.			
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
	Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się o 37 i 28% po, odpowiednio, 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.			
	NO: nie określono. 1. Na podstawie porównania grup równoległych. 2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprymem.			
Substytucyjne leczenie hormonami tarczycy				
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na możliwość interakcji między rytonawirem a lewotyroksyną. U pacjentów otrzymujących lewotyroksynę należy kontrolować stężenie TSH przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.			

Podczas jednoczesnego stosowania rytonawiru i dyzopiramidu, meksyletyny lub nefazadonu, notowano kardiologiczne i neurologiczne działania niepożądane. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Ponieważ rytonawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, poza wymienionymi wyżej interakcjami należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego w wyniku wypierania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych z miejsc wiązania z białkami.

Rytonawir stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

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

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H₂

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenie jednocześnie podawanych inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Badania interakcji wzmacnianych przez rytonawir inhibitorów proteazy (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wskazują, że jednoczesne podawanie omeprazolu lub ranitydyny nie zmienia znacząco skuteczności rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany ekspozycji (około 6-18%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Rytonawir stosowano u dużej liczby (6100 żywych urodzeń) kobiet w ciąży; a spośród nich 2800 żywych urodzeń dotyczyło stosowania rytonawiru w pierwszym trymestrze. Dane te w dużym stopniu dotyczą stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w mniejszych dawkach, jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Te dane nie wykazują zwiększenia częstości wad wrodzonych w porównaniu z częstością obserwowaną w systemie monitorowania występowania wad wrodzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Rytonawir można stosować w czasie ciąży, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego w czasie leczenia należy stosować inną, skuteczną i bezpieczną metodę zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir przenika do mleka kobiecego.

Brak informacji o wpływie rytonawiru na karmione piersią dziecko lub wpływie produktu leczniczego na wytwarzanie mleka.

Ze względu na możliwość:

- (1) przeniesienia zakażenia HIV (na niemowlęta bez zakażenia HIV)
 - (2) rozwój oporności wirusa (u niemowląt z zakażeniem HIV)
 - (3) ciężkie działania niepożądane u karmionego piersią dziecka,
- leczone rytonawirem kobiety zakażone HIV nie powinny w żadnym wypadku karmić dzieci piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu rytonawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ rytonawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy są znanym działaniem niepożądanym rytonawiru, które należy brać pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rytonawir stosowany jako środek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne zależą od specyfiki jednocześnie stosowanego inhibitora proteazy. Informacje dotyczące działań niepożądanych znajdują się w ChPL danego PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Działania niepożądane notowane u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu

Najczęściej występujące reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi dotyczyły przewodu pokarmowego (w tym biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha (w nadbrzuszu i w dolnej części brzucha)), zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również jamy ustnej) oraz zmęczenie i (lub) osłabienie.

Zgłaszano następujące działania niepożądane o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i o możliwym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanym częstości odnotowano w okresie po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu.

Działania niepożądane notowane u dorosłych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów, małopłytkowość
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby neutrofilów
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, dna moczanowa, obrzęk i obrzęki obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca
	Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku, parestezje jamy ustnej i obwodowe, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
	Często	Bezsenność, lęk, splątanie, zaburzenia uwagi, omdlenie, drgawki

Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, w tym niedociśnienie ortostatyczne, ziębnięcie dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból jamy ustnej i gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha (w nadbrzuszu i w dolnej części brzucha), nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami równowagi elektrolitowej), wymioty, niestrawność
	Często	Jadłowstręt, wzdęcia, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT), zwiększenie stężenia bilirubiny (w tym żółtaczką)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowo-grudkowa)
	Często	Trądzik
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów i ból pleców
	Często	Zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, ból mięśni, miopatia i (lub) zwiększenie aktywności CK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększone wydalanie moczu, zaburzenia czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny)
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry, odczucie gorąca
	Często	Gorączka, zmniejszenie masy ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność amylazy, zmniejszone stężenie wolnej i całkowitej tyroksyny
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie glukozy, zwiększone stężenie magnezu, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir w monoterapii lub razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczkę.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego możliwe jest zwiększenie masy ciała i stężenia lipidów oraz glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Zgłaszano również zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), ale czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia, obserwowano zapalenie trzustki. W niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje ryzyko 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). Ich częstość jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa rytonawiru u dzieci w wieku od 2 lat i u dorosłych jest zbliżony.

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: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące ostrego przedawkowania rytonawiru u ludzi jest ograniczone. Jeden z pacjentów w ramach badania klinicznego przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1500 mg/dobę i zgłaszał parestezje, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Odnotowano również przypadek niewydolności nerek z eozynofilią.

Do obserwowanych u zwierząt (myszy i szczurów) objawów działania toksycznego należały zmniejszenie aktywności, ataksja, duszność i drżenia mięśniowe.

Postępowanie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania rytonawiru. Leczenie przedawkowania rytonawiru powinno obejmować ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na profil rozpuszczalności rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywnego. Ponieważ rytonawir podlega znacznemu metabolizmowi w wątrobie i w dużym 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 wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Wzmocnienie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu oraz wpływu tego inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu jednocześnie stosowanego inhibitora proteazy osiąga się na ogół stosując rytonawir w dawce od 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje dotyczące wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu PI, patrz punkt 4.5 oraz

Charakterystyka Produktu Leczniczego dla jednocześnie podawanego PI.

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 małą aktywność hamującą wobec proteazy aspartyłowej u człowieka.

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

Wpływ na elektrokardiogram

W randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna w dawce 400 mg raz na dobę) oceniano odstęp QTcF u 45 zdrowych dorosłych wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu z placebo wynosiła 5,5 (7,6) dla dawki rytonawiru 400 mg dwa razy na dobę. Stężenie rytonawiru w 3. dniu było około 1,5 raza większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie wystąpiło zwiększenie QTcF ≥ 60 ms wobec wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną klinicznie wartość progową 500 ms.

U osób otrzymujących rytonawir odnotowano w 3. dniu tego samego badania niewielkie wydłużenie odstępu PR. Średnia zmiana wartości początkowych odstępu PR wynosiła od 11,0 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 warunkach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie aktywności przeciwretrowirusowej rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Do oporności na rytonawir może również przyczyniać się kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90). Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne PI może zmniejszać się 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 połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby, takie jak liczba komórek CD4 i miano wirusowego RNA, oceniano w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze były poniższe badania.

Stosowanie u dorosłych

Zakończone w 1996 roku kontrolowane badanie, w którym rytonawir stosowano jako lek

wspomagający u zakażonych HIV-1 pacjentów intensywnie leczonych wcześniej analogami 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 wobec wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu z $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, dydanozyna i zalcytabina.

W zakończonym w 1996 roku badaniu z udziałem pacjentów z mniej zaawansowanym zakażeniem HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nieotrzymujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, 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 wobec wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu z $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość dalszego leczenia rytonawirem należy oceniać na podstawie miana wirusa, gdyż możliwe jest powstanie oporności, jak opisano w punkcie 4.1.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W zakończonym w 1998 roku otwartym badaniu klinicznym u zakażonych HIV dzieci 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 zakończonym w 2003 roku badaniu rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin razem z zydowudyną w dawce 160 mg/m² pc. co 8 godzin i lamiwudyną w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin sytosowano u 50 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 4 tygodni do 2 lat, które nie były leczone wcześniej inhibitorem proteazy i lamiwudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów nastąpiło 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 zakończonym w 2000 roku badaniu, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1 i nieleczonych wcześniej ani inhibitorem proteazy, ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywały rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin 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 leczniczy zawierający rytonawir do stosowania parenteralnego, dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i bezwzględnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Kumulacja rytonawiru po podaniu wielokrotnym jest 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 na skutek indukcji enzymu, ale wydają się stabilizować przed upływem 2 tygodni. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio mniej niż 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne obserwowane podczas stosowania różnych schematów dawkowania samego rytonawiru przedstawiono w poniższej tabeli. Stężenie rytonawiru w osoczu po podaniu po

posiłku rytonawiru w pojedynczej dawce 100 mg w postaci tabletki oraz miękkiej żelatynowej kapsułki było podobne.

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 to 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 dawkowania rytonawir podawano po posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność rytonawiru w tabletkach powlekanych. Podanie rytonawiru w tabletkach powlekanych w pojedynczej dawce 100 mg z posiłkiem o zawartości tłuszczu umiarkowanej (857 kcal, z czego 31% pochodzących z tłuszczu) lub dużej (907 kcal, z czego 52% pochodzących z tłuszczu) wiązało się ze średnim zmniejszeniem wartości AUC i C_{max} o 20-23%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (VB/F) rytonawiru po podaniu pojedynczej dawki 600 mg wynosi w przybliżeniu 20-40 l. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98-99% i wartość ta jest stała w zakresie stężeń 1,0-100 µg/ml. Rytonawir wiąże się z porównywalnym powinowactwem z ludzką kwasną alfa-1-glikoproteiną i z albuminą ludzkiej surowicy.

Badania dystrybucji tkankowej u szczurów z zastosowaniem rytonawiru znakowanego ¹⁴C wykazały największe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Oznaczony w węzłach chłonnych szczurów stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia o wartości około 1 w osoczu wskazuje, że rytonawir przenika do tkanki limfatycznej. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, głównie przez izoenzymy CYP3A i w mniejszym stopniu 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). Ma on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego, ale AUC metabolitu M-2 stanowiło około 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano, że rytonawir w małych dawkach ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (i innych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4), a inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Wydalanie

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że eliminacja 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 wydalenie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic między wartościami AUC lub C_{max} u mężczyzn i kobiet. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi a masą ciała lub beztłuszczową masą ciała. Stężenie rytonawiru w osoczu pacjentów w wieku 50-70 lat otrzymujących

100 mg rytonawiru razem z lopinawirem lub większe dawki bez 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 lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg Childa-Pugha, 400 mg dwa razy na dobę) ekspozycja na rytonawir po normalizacji dawki nie różniła się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na nieistotny klirens nerkowy rytonawiru nie jest oczekiwane zmniejszenie całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku powyżej 2 lat otrzymujących dawki od 250 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru uzyskiwane po podaniu pacjentom pediatrycznym dawek od 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. Klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był w grupach otrzymujących różne dawki około 1,5 do 1,7 raza szybszy u pacjentów 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 od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były w dużym stopniu zmienne i nieco mniejsze niż uzyskane u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. Klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) w grupach otrzymujących różne dawki zmniejszał się z wiekiem, z medianą 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 po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzone na zwierzętach umożliwiły określenie narządów docelowych dla leku. Są nimi: wątroba, siatkówka, tarczyca i nerki. Zmiany w wątrobie obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe oraz układ fagocytarny i towarzyszyły im zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Rozrost nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelium, RPE) i zwyrodnienie siatkówki obserwowano we wszystkich badaniach z zastosowaniem rytonawiru u gryzoni, ale nie stwierdzono ich u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednak badania kliniczne nie dowiodły wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany dotyczące tarczycy ustępowały po odstawieniu rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie wykazały klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach, w tym 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 dotyczących nerek.

Obserwowany 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 po podaniu dawek toksycznych dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował po podaniu dawek toksycznych dla matek.

Nie stwierdzono, aby rytonawir miał działanie mutagenne lub uszkodzające chromosomy w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*, takich jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames na *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*, test na komórkach mysiego chłonia, test mikrojąderkowy

w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Długotrwałe badania rakotwórczości rytonawiru na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, ale uważane za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopowidon
Sorbitanu laurynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Sodu stearylofumaran

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Makrogol 3350
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w białe butelki z HDPE z białą polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30, 120 tabletek powlekanych

Opakowania zbiorcze:

60 (2 x 30) tabletek powlekanych
90 (3 x 30) tabletek powlekanych
180 (2 x [3 x 30]) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22944

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.04.2020 r.