

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 87,75 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Gul, kapselformet, bikonveks, skråkantet filmdrasjert tablett, ca. 19,1 mm x 10,2 mm, preget med «M163» på den ene siden og blank på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ritonavir er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale midler til behandling av hiv-1-infeksjon (voksne og barn på 2 år eller eldre).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ritonavir Mylan bør forskrives av lege med erfaring fra behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Når ritonavir brukes som en farmakokinetisk forsterker med andre proteaseinhibitorer, henvises det til preparatomtalen for den respektive proteaseinhibitoren.

Følgende hiv-1-proteasehemmere er godkjente for bruk sammen med ritonavir som farmakokinetisk forsterker ved de gitte dosene.

Voksne

Amprenavir 600 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

Atazanavir 300 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig.

Fosamprenavir 700 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

Lopinavir som kombinasjonspreparat med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.

Sakinavir 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler. Hos antiretroviralt naïve pasienter startes behandlingen med sakinavir 500 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig i de første 7 dagene, deretter sakinavir 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

Tipranavir 500 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 200 mg to ganger daglig (tipranavir sammen med ritonavir bør ikke brukes hos behandlingsnaïve pasienter).

Darunavir 600 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler. Darunavir 800 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig kan brukes hos noen pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler. Det henvises til preparatomtalen for darunavir for ytterligere informasjon vedrørende dosering en gang daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler.

Darunavir 800 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig hos antiretroviralt naïve pasienter

Barn og ungdom

Ritonavir er anbefalt til barn på 2 år og eldre. For ytterligere informasjon om dosering se preparatomtalene for andre proteasehemmere godkjent til bruk i kombinasjon med ritonavir.

Spesielle grupper

Nedsatt nyrefunksjon

Siden ritonavir metaboliseres i hovedsak av leveren bør ritonavir brukes med forsiktighet som farmakokinetisk forsterker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon avhengig av proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen. Da ritonavirs nyreclearance er ubetydelig er reduksjon i totalclearance ikke forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. For ytterligere informasjon, se preparatomtalene for proteasehemmere som brukes i kombinasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Ritonavir bør ikke gis som farmakokinetisk forsterker til pasienter med dekompensert leversykdom (se pkt 4.3). I fravær av farmakokinetiske studier av pasienter med stabil alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» grad C) uten dekompensasjon, bør forsiktighet utvises når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker da nivåene av den proteasehemmeren som benyttes i kombinasjonen kan øke. Spesifikke anbefalinger om bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er avhengige av proteasehemmeren som benyttes i kombinasjon.

Preparatomtalen for proteasehemmere som brukes i kombinasjon bør gjennomgås med hensyn til informasjon om spesifikk dosering hos denne pasientgruppen.

Ritonavir gitt som antiretroviralt middel

Voksne

Normaldosering av ritonavir er 600 mg (6 tabletter) peroralt to ganger daglig (totalt 1200 mg daglig).

En gradvis doseøkning i begynnelsen av behandlingen kan forbedre toleransen. Behandlingen bør starte med 300 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig i 3 dager. I løpet av en periode på høyst 14 dager økes dosen trinnvis, hver gang med 100 mg (1 tablett) 2 ganger daglig, inntil dosering 600 mg 2 ganger daglig er nådd. Dosering 300 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig bør ikke fortsette utover 3 dager.

Pediatrik populasjon (2 år og eldre)

Anbefalt dosering er 350 mg/m² peroralt to ganger daglig. Dosen bør ikke overstige 600 mg to ganger daglig. En startdose på 250 mg/m² økes med 2 til 3 dagers mellomrom med 50 mg/m² to ganger daglig.

Andre legemiddelformer/styrker kan være mer hensiktsmessige for administrering til denne populasjonen.

Til eldre barn kan man bytte over fra andre legemiddelformer til vedlikeholdsbehandling med tabletter.

Tabell 1. Overgang fra pulver til mikstur, suspensjon til tabletter for barn:

Pulver til mikstur, suspensjon	Tablettdose
175 mg (2,2 ml) to ganger daglig	200 mg morgen og 200 mg kveld
350 mg (4,4 ml) to ganger daglig	400 mg morgen og 300 mg kveld
437,5 mg (5,5 ml) to ganger daglig	500 mg morgen og 400 mg kveld
525 mg (6,6 ml) to ganger daglig	500 mg morgen og 500 mg kveld

Ritonavir er ikke anbefalt til barn under 2 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Spesielle grupper

Eldre

Farmakokinetiske data fra pasienter viser at ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

For tiden foreligger ingen spesifikke data for denne pasientgruppen, og det kan derfor ikke gis konkrete anbefalinger vedrørende dosering. Nyreclearance av ritonavir er ubetydelig. En reduksjon i kroppens totalclearance er derfor ikke forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Da ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at ritonavir vil utskilles i noen særlig grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ritonavir metaboliseres og utskilles hovedsakelig gjennom leveren. Farmakokinetikkdata indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ritonavir må ikke gis til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ritonavir hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Ritonavir Mylan filmdrasjerte tabletter gis peroralt og skal inntas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Ritonavir Mylan filmdrasjerte tabletter skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker for andre proteasehemmere må preparatomtalen for proteasehemmeren som benyttes i kombinasjonen gjennomgås med hensyn til kontraindikasjoner.

Ritonavir bør ikke gis som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel til pasienter med dekompensert leversykdom.

In vitro og *in vivo*-studier har vist at ritonavir i betydelig grad hemmer CYP3A- og CYP2D6-mediert metabolisme. Følgende legemidler er kontraindiserte sammen med ritonavir. Med mindre annet er nevnt er kontraindikasjonen basert på ritonavirs evne til å hemme metabolismen av legemidlet som brukes i kombinasjonen. Dette vil resultere i økt konsentrasjon av legemidlet som benyttes i kombinasjonen og økt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Ritonavirs enzymmodulerende effekt kan være doseavhengig. For noen legemidler kan kontraindikasjoner være mer relevante når ritonavir brukes som antiretroviralt legemiddel enn når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker (for eksempel rifabutin og vorikonazol):

Tabell 2. Legemidler som er kontraindisert med ritonavir

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Forklaring
Økt eller redusert nivå av samtidig brukt legemiddel		
α_1 -Adrenoseptor antagonist	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan føre til alvorlig hypotensjon (se pkt. 4.5).
Analgetika	Petidin, propoksyfen	Økt plasmakonsentrasjon av norpetidin og propoksyfen. Dermed økt risiko for alvorlig respirasjonshemming eller hematologiske forstyrrelser, eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
Midler mot angina	Ranolazin	Økte plasmakonsentrasjoner av ranolazin som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
Midler mot kreft	Neratinib	Økte plasmakonsentrasjoner av neratinib som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, inkludert hepatotoksisitet (se pkt.4.5).
	Venetoklaks	Økte plasmakonsentrasjoner av venetoklaks. Økt risiko for tumorlysesyndrom ved initiering av dosering og under dosetitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin. Dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre og ritonavir.
Midler mot sopp	Vorikonazol	Samtidig bruk av ritonavir (400 mg to ganger daglig) og vorikonazol er kontraindisert på grunn av reduksjon i plasmakonsentrasjonen til vorikonazol og mulig tapt effekt (se pkt. 4.5).
Midler mot urinsyregikt	Kolkisin	Mulighet for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økt plasmakonsentrasjon av astemizol og terfenadin. Dermed økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av disse legemidlene.
Antimykobakterielle midler	Rifabutin	Samtidig bruk av ritonavir som antiretroviralt middel (500 mg to ganger daglig) og rifabutin fører til økt serumkonsentrasjon av rifabutin og risiko for bivirkninger, inkludert uveitt (se pkt. 4.4). Anbefalinger om bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker sammen med rifabutin er gitt i pkt. 4.5.

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Forklaring
Økt eller redusert nivå av samtidig brukt legemiddel		
Antipsykotika/ Nevroleptika	Lurasidon	Økte plasmakonsentrasjoner av lurasidon som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
	Klozapin, pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av klozapin og pimozid. Dermed økt risiko for alvorlige hematologiske forstyrrelser, eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotderivater	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økt plasmakonsentrasjon av ergotderivater fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasme og iskemi.
Motilitetsregulerende midler	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid. Dermed økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette midlet.
Lipidmodifiserende midler		
HMG-CoA-reduktasehemmere	Lovastatin, simvastatin	Økt plasmakonsentrasjon av lovastatin og simvastatin. Dermed økt risiko for myopati inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglyserid overføringsprotein (MTTP)-hemmer	Lomitapid	Økt plasmakonsentrasjon av lomitapid (se pkt. 4.5).
PDE5-hemmere	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Kontraindisert ved behandling av lungearteriehypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil. Dermed økt risiko for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativa/hypnotika	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam og triazolam	Økt plasmakonsentrasjon av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam og triazolam. Dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respirasjonshemming forårsaket av disse legemidlene. (For advarsel om parentralt administrert midazolam se pkt. 4.5.)
Nedsatt nivå av ritonavir		
Droger	Johannesurt	Droger som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av ritonavir. (se pkt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ritonavir er ingen kur mot hiv-1-infeksjon eller AIDS. Pasienter som tar ritonavir eller annen antiretroviral behandling kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner eller andre komplikasjoner forbundet med hiv-1-infeksjon.

Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker sammen med andre proteasehemmere skal alle opplysninger om advarsler og forsiktighetsregler som er relevante for hver enkel proteasehemmer tas hensyn til. Derfor må preparatomtalen for den spesifikke proteasehemmer sjekkes.

Ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker

Pasienter med kronisk diaré eller malabsorpsjon

Supplerende overvåkning anbefales ved diaré. Den relativt hyppige forekomsten av diaré under ritonavirbehandling kan redusere opptak og effekt (på grunn av nedsatt tilgjengelighet) av ritonavir eller andre legemidler som inntas samtidig. Alvorlig vedvarende oppkast og/eller diaré i forbindelse med ritonavir kan også påvirke nyrefunksjonen. Det anbefales å kontrollere nyrefunksjonen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hemofili

Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser på huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Pankreatitt

Pankreatitt bør mistenkes hvis kliniske symptomer (kvalme, oppkast, abdominale smerter) eller unormale laboratorieverdier (som forhøyede verdier av serumlipase eller -amylase) skulle forekomme. Pasienter med slike symptomer bør evalueres og behandling med ritonavir bør seponeres hvis pankreatitt diagnostiseres (se pkt. 4.8).

Immun rekonstituering inflammatorisk syndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett innen de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumocystis jiroveci pneumonier. Ett hvert symptom på inflammasjon bør evalueres og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å forekomme ved immun rekonstituering, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Lever sykdom

Ritonavir bør ikke gis til pasienter med dekompensert leversykdom (se pkt. 4.2). Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale midler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Nyresykdom

Da nyreclearance for ritonavir er ubetydelig er en reduksjon i kroppens totalclearance ikke forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 4.2).

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksilfumarat (DF) i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og -smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Forlengelse av PR-intervall

Ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske forsøkspersoner. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (for eksempel verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker ritonavir. Ritonavir bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Interaksjon med andre legemidler

Ritonavir gitt som antiretroviralt middel

Følgende advarsler og forsiktighetsregler bør overveies når ritonavir brukes som antiretroviralt middel. Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker ved nivåene 100 mg og 200 mg er det ikke gitt at følgende advarsler og forsiktighetsregler vil være gjeldende. Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker må fullstendige opplysninger om advarsler og forsiktighetsregler relevant for den gjeldende proteasehemmer tas hensyn til. Derfor må pkt. 4.4 i preparatomtalen for den gjeldende proteasehemmer vurderes for å bestemme om informasjonen under er anvendelig.

PDE5-hemmere

Tilleggsbehandling med sildenafil eller tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som behandles med ritonavir, krever særlig forsiktighet. Kombinasjonsbehandling med ritonavir og disse legemidlene antas å gi en kraftig økning i disse legemidlenes konsentrasjon. Dette kan gi relaterte bivirkninger som hypotensjon og forlenget ereksjon (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil med ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av sildenafil med ritonavir er kontraindisert hos pasienter med lungearteriehypertensjon (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmerne

Metabolisme av HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin og lovastatin er i høy grad avhengig av CYP3A. På grunn av økt risiko for myopati, inkludert rbdomyolyse, anbefales det ikke å bruke ritonavir sammen med simvastatin eller lovastatin. Det må også utvises forsiktighet, og dosereduksjon må vurderes, hvis ritonavir gis sammen med atorvastatin, som i mindre grad metaboliseres av CYP3A. Selv om eliminasjonen til rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A er en økning i rosuvastatin rapportert ved samtidig bruk av ritonavir. Mekanismen til denne interaksjonen er ikke kjent, men den kan skyldes transportørhemming. Når atorvastatin eller rosuvastatin gis samtidig med ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel bør den laveste mulige dosen av atorvastatin eller rosuvastatin gis. Metabolismen til pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A og interaksjoner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

Kolkisin

Livstruende og dødelige interaksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke CYP3A-hemmere, som ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Digoksin

Særlig forsiktighet bør utvises når ritonavir forskrives til pasienter som tar digoksin, siden samtidig administrasjon av ritonavir og digoksin forventes å øke digoksinnivåene. De økte digoksinnivåene kan avta over tid (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som allerede tar digoksin når ritonavir introduseres, bør digoksindosen reduseres til halvparten av pasientens normale dose og pasienten må følges tettere enn vanlig i flere uker etter oppstart av samtidig behandling med ritonavir og digoksin.

Hos pasienter som allerede tar ritonavir når digoksin introduseres, bør digoksin introduseres mer gradvis enn vanlig. Digoksinnivåene bør følges tettere enn vanlig gjennom denne perioden, med doseringsendringer etter behov, basert på kliniske og elektrokardiografiske funn og digoksinnivå.

Etinyløstradiol

Barrieremetode eller andre ikke-hormonelle prevensjonsmetoder bør vurderes når ritonavir gis ved terapeutiske eller lavere doser da det er sannsynlig at ritonavir reduserer effekten og endrer livmorblødningsprofilen når det gis samtidig med prevensjonsmidler som inneholder østradiol.

Glukokortikoider

Samtidig bruk av ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Trazodon

Særlig forsiktighet bør utvises når ritonavir forskrives til pasienter som bruker trazodon. Trazodon er et substrat for CYP3A4 og samtidig administrasjon og ritonavir kan forvente å øke trazodonnivåene. Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope har vært observert i enkeltdose interaksjonsstudier hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.5).

Rivaroksaban

Bruk av ritonavir hos pasienter som får rivaroksaban er ikke anbefalt, på grunn av økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Riociguat

Samtidig bruk med ritonavir er ikke anbefalt på grunn av potensiell økning i eksponering av riociguat (se pkt. 4.5).

Vorapaksar

Samtidig bruk med ritonavir er ikke anbefalt på grunn av potensiell økning i eksponering av vorapaksar (se pkt. 4.5).

Bedakvilin

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponeringen for bedakvilin, noe som potensielt kan øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. En kombinasjon av bedakvilin sammen med ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).

Delamanid

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A4-hemmer (ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen av delamanidmetabolitt, som har blitt assosiert med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Interaksjonsprofilen til hiv-proteasehemmere, når de gis i kombinasjon med lavdose ritonavir, er avhengig av den spesifikke proteasehemmeren i kombinasjonen.

For nærmere beskrivelse av mekanismene og potensielle mekanismer som bidrar til interaksjonsprofilen til proteasehemmerne se pkt. 4.5. Vennligst se også preparatomtalen for den enkelte proteasehemmer.

Sakinavir

Ritonavidoser høyere enn 100 mg to ganger daglig bør ikke brukes. Høyere doser av ritonavir har vært forbundet med økt forekomst av bivirkninger. Samtidig bruk av sakinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, mest diabetisk ketoacidose og leverforstyrrelser, spesielt i pasienter med tidligere leversykdom.

Sakinavir/ritonavir skal ikke gis sammen med rifampicin da kombinasjonen av alle disse tre legemidlene kan forårsake en alvorlig levertoksisitet (vises ved forhøyede levertransaminaser) (se pkt. 4.5).

Tipranavir

Samtidig bruk av tipranavir med 200 mg ritonavir har vært forbundet med rapporter om hepatitt og hepatisk dekompensasjon, inkludert noen dødsfall. Det bør vises særlig årvåkenhet hos pasienter med kronisk hepatitt B eller samtidig hepatitt C-infeksjon, da disse pasientene har en økt risiko for levertoksisitet.

Ritonavidoser lavere enn 200 mg to ganger daglig bør ikke brukes da de kan endre effekten av kombinasjonen.

Fosamprenavir

Samtidig bruk av fosamprenavir og ritonavir ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig er ikke klinisk vurdert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til kombinasjonen og er derfor ikke anbefalt.

Atazanavir

Samtidig bruk av atazanavir og ritonavir ved doser høyere enn 100 mg en gang daglig er ikke klinisk vurdert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (kardiale effekter, hyperbilirubinemi) og er derfor ikke anbefalt. Kun når atazanavir sammen med ritonavir gis samtidig med efavirenz kan en doseøkning av ritonavir på 200 mg en gang daglig vurderes. I dette tilfellet er nøye klinisk overvåkning nødvendig. Det henvises til preparatomtalen for atazanavir for ytterligere informasjon.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 87,75 mg natrium per tablett som tilsvarer omtrent 4,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Den maksimale daglige dosen av dette produktet tilsvarer 53 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Ritonavir er ansett som "natriumrik". Dette bør tas i betraktning hos pasienter som følger en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel

Ritonavir har høy affinitet til flere cytokrom-P450 (CYP) isoformer og kan hemme oksidasjon angitt i følgende rekkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig bruk av ritonavir og legemidler som

metaboliseres primært via CYP3A kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av andre legemidler som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter eller bivirkninger. For utvalgte legemidler (for eksempel alprazolam) kan ritonavirs hemmende effekt på CYP3A4 avta over tid. Ritonavir har også høy affinitet til P-glykoprotein og kan hemme denne transportøren. Ritonavirs hemmende effekt (med eller uten proteasehemmere) på P-gp-aktivitet kan avta over tid (for eksempel digoksin og feksofenadin – se tabellen «Ritonavirs effekter på ikke-antiretrovirale legemidler» under). Ritonavir kan forårsake glukuronidering og oksidasjon via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Dermed øker metabolismen til legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Dette kan resultere i mindre tilgjengelighet av disse legemidlene, noe som kan redusere deres terapeutiske effekter.

Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen inneholder også viktig informasjon om interaksjoner med andre legemidler når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker.

Legemidler som påvirker ritonavirnivåene

Serumnivåene av ritonavir kan reduseres ved samtidig bruk av produkter med innhold av johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddelmetaboliserende enzymer. Produkter med innhold av johannesurt må ikke brukes i kombinasjon med ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker johannesurt, bør johannesurt seponeres og virusmengde måles om mulig. Ritonavirnivåene kan øke ved seponering av johannesurt. Det vil kunne være nødvendig å justere ritonavirdosen. Enzyminduksjonen kan vedvare minst 2 uker etter seponering av johannesurt (se pkt. 4.3).

Utvalgte legemidler i kombinasjon med ritonavir kan påvirke serumnivåene av ritonavir (for eksempel delavirdin, efavirenz, fenytoin og rifampicin). Disse interaksjoner er gitt i tabellen for legemiddelinteraksjoner under.

Legemidler som påvirkes ved bruk av ritonavir

Interaksjoner mellom ritonavir og proteasehemmere, antiretrovirale midler andre enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er gitt i tabellen under. Denne listen er ikke ment å være fullstendig. Det henvises til individuelle preparatomtaler.

Tabell 3. Legemiddelinteraksjoner – Ritonavir med proteasehemmere

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Evaluert legemiddel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q 12 timer	100 q 12 timer	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5 dobling
Ritonavir øker serumnivåene av amprenavir som resultat av CYP3A4-hemming. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av amprenavir 600 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig. Ritonavir mikstur bør ikke brukes sammen med amprenavir mikstur hos barn på grunn av risiko for toksisitet fra hjelpestoffer i disse to formuleringene. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for amprenavir..					
Atazanavir	300 q 24 timer	100 q 24 timer	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 dobling	↑ 11 dobling ↑ 3-7 dobling
Ritonavir øker serumnivåene av atazanavir som resultat av CYP3A4-hemming. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av atazanavir 300 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig hos behandlede pasienter. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for atazanavir.					
Darunavir	600, enkeltdose	100 q 12 timer	Darunavir	↑ 14 dobling	
Ritonavir øker serumnivåene av darunavir som resultat av CYP3A-hemming. Darunavir må gis sammen med ritonavir for å sikre dets terapeutisk effekt. Ritonavirdoser høyere enn 100 mg to ganger daglig gitt sammen med darunavir er ikke studert. For ytterligere informasjon se preparatomtalen for darunavir.					

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Evaluert legemiddel	AUC	C _{min}
Fosamprenavir	700 q 12 timer	100 q 12 timer	Amprenavir	↑ 2,4 dobling	↑ 11 dobling
Ritonavir øker serumnivåene av amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat av CYP3A4-hemming. Fosamprenavir må gis sammen med ritonavir for å sikre terapeutisk effekt. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av fosamprenavir 700 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig. Ritonavirdoser høyere enn 100 mg to ganger daglig sammen med fosamprenavir har ikke vært studert. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for fosamprenavir.					
Indinavir	800 q 12 timer	100 q 12 timer	Indinavir ³	↑ 178%	Ukjent
			Ritonavir	↑ 72%	Ukjent
	400 q 12 timer	400 q 12 timer	Indinavir ³	↔	↑ 4 dobling
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir øker serumnivåene av indinavir som resultat av CYP3A4-hemming. Egnede doser for denne kombinasjonen, med hensyn til sikkerhet og effekt, er ikke fastsatt. Minimalt utbytte er oppnådd av ritonavirmediert farmakokinetisk forsterkning ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig. I tilfeller hvor ritonavir (100 mg to ganger daglig) og indinavir (800 mg to ganger daglig) kombineres skal forsiktighet utvises da risiko for nyrestein kan øke.					
Nelfinavir	1250 q 12 timer	100 q 12 timer	Nelfinavir	↑ 20 til 39%	Ukjent
	750, enkeltdose	500 q 12 timer	Nelfinavir	↑ 152%	Ukjent
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir øker serumnivåene av nelfinavir som resultat av CYP3A4-hemming. Egnede doser for denne kombinasjonen, med hensyn til sikkerhet og effekt, er ikke fastsatt. Minimalt utbytte er oppnådd av ritonavirmediert farmakokinetisk forsterkning ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig.					
Sakinavir	1000 q 12 timer	100 q 12 timer	Sakinavir ⁴	↑ 15 dobling	↑ 5 dobling
			Ritonavir	↔	↔
	400 q 12 timer	400 q 14 timer	Sakinavir ⁴	↑ 17 dobling	Ukjent
		Ritonavir	↔	↔	
Ritonavir øker serumnivåene av indinavir som resultat av CYP3A4-hemming. Sakinavir bør bare gis i kombinasjon med ritonavir. Ritonavir 100 mg to ganger daglig sammen med sakinavir 1000 mg to ganger daglig bidrar til at sakinavirs systemiske tilgjengelighet gjennom 24 timer er lik eller større enn det som oppnås med sakinavir 1200 mg tre ganger daglig uten ritonavir.					
I en klinisk studie som undersøkte interaksjonen mellom rifampicin 600 mg engang daglig, sakinavir 1000 mg og ritonavir 100 mg to ganger daglig hos friske forsøkspersoner, ble det observert alvorlig levercelletoksisitet med forhøyede transaminaser opptil > 20 ganger øvre normalgrense etter 1 til 5 dager med samtidig bruk av disse legemidlene. Pga. fare for alvorlig levertoksisitet skal sakinavir/ritonavir ikke gis samtidig med rifampicin.					
For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for sakinavir.					
Tipranavir	500 q 12 timer	200 q 12 timer	Tipranavir	↑ 11 dobling	↑ 29 dobling
			Ritonavir	↓ 40%	Ukjent
Ritonavir øker serumnivåene av tipranavir som resultat av CYP3A-hemming. Tipranavir må gis sammen med lavdose ritonavir for å sikre dets terapeutisk effekt. Doser med ritonavir mindre enn 200 mg to ganger daglig bør ikke brukes sammen med tipranavir da dette kan endre effekten av kombinasjonen. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for tipranavir.					

Ukjent: Ikke bestemt

1. Basert på krysstudie sammenlignet med 400 mg atazanavir en gang daglig alene.
2. Basert på krysstudie sammenlignet med 1200 mg amprenavir to ganger daglig alene.
3. Basert på krysstudie sammenlignet med 800 mg indinavir tre ganger daglig alene.
4. Basert på krysstudie sammenlignet med 600 mg sakinavir tre ganger daglig alene.

Tabell 4. Legemiddelinteraksjoner – Ritonavir med andre antiretrovirale midler enn proteasehemmere

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Evaluert legemiddel	AUC	C _{min}
Didanosin	200 q 12 timer	600 q 12 timer 2 timer senere	Didanosin	↓13%	↔
Da ritonavir er anbefalt å tas sammen med mat og didanosin bør tas på tom mage bør dosering skje med 2 ½ timers mellomrom. Dosejusteringer er ikke nødvendig.					
Delavirdin	400 q 8 timer	600 q 12 timer	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑50%	↑75%
Basert på sammenligning med historiske data påvirkes ikke delavirdins farmakokinetikk av ritonavir. Når ritonavir brukes i kombinasjon med delavirdine bør dosereduksjon av ritonavir vurderes.					
Efavirenz	600 q 24 timer	500 q 12 timer	Efavirenz	↑21%	
			Ritonavir	↑17%	
Hyppigere bivirkninger (for eksempel svimmelhet, kvalme, parestesi) og unormale laboratorieverdier (forhøyede leverenzymer) er observert når efavirenz gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt middel.					
Maraviroc	100 q 12 timer	100 q 12 timer	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonavir øker serumnivåene av maraviroc som resultat av CYP3A-hemming. Maraviroc kan gis sammen med ritonavir for å øke dets tilgjengelighet. For ytterligere informasjon se preparatomtalen for maraviroc.					
Nevirapin	200 q 12 timer	600 q 12 timer	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Kombinasjon av ritonavir og nevirapin medfører ikke klinisk relevante forandringer i farmakokinetikken til nevirapin eller ritonavir.					
Raltegravir	400, enkelt-doser	100 q 12 timer	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Samtidig administrering av ritonavir og raltegravir fører til en svak reduksjon i raltegravirnivå.					
Zidovudin	200 q 8 timer	300 q 6 timer	Zidovudin	↓ 25%	Ukjent
Ritonavir kan forårsake glukuronidering av zidovudin. Dette fører til en svak reduksjon i zidovudinnivåene. Dosejusteringer er ikke nødvendig.					
Ukjent: Ikke bestemt					
1. Basert på sammenligning med parallellgruppe.					

Tabell 5. Ritonavirs effekt på ikke-antiretrovirale legemidler som gis samtidig

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Alfa-1-adrenoseptorantagonist				
Alfuzosin			Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).	

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Amfetaminderivater				
Amfetamin	Ritonavir gitt som antiretroviralt middel vil trolig hemme CYP2D6 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av amfetamin og dets derivater. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt. 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin	16 q 24 timer	100 q 12 timer	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidmetabolitter			↔	↔
	Økninger i plasmakonsentrasjoner av buprenorfin og dets metabolitter førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske forandringer hos en populasjon med opioidtolerante pasienter. Derfor kan en dosejustering av buprenorfin eller ritonavir være unødvendig når disse to legemidlene gis sammen. Når ritonavir brukes i kombinasjon med en annen proteasehemmer og buprenorfin bør preparatomtalen for den gitte proteasehemmeren leses for doseringsinformasjon.			
Petidin, propoksyfen	Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av norpetidin og propoksyfen, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A4 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av fentanyl. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger (inkludert respirasjonsdepresjon) er anbefalt når fentanyl gis i kombinasjon med ritonavir.			
Metadon ¹	5, enkeltdose	500 q 12 timer	↓ 36%	↓ 38%
	Høyere metadondose kan være nødvendig når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker på grunn av induksjon av glukuroneringen. Basert på pasientens kliniske respons på metadonterapi bør en dosejustering overveies.			
Morfin	Morfinnivåene kan reduseres på grunn av induksjon av glukuroneringen forårsaket av ritonavir gitt samtidig som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker.			
Midler mot angina				
Ranolazin	Konsentrasjoner av ranolazin forventes å øke på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk med ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon og kinidin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Digoksin	0,5 enkel IV dose	300 q 12 timer, 3 dager	↑ 86%	Ukjent

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
	0,4 enkel oral dose	200 q 12 timer, 13 dager	↑ 22%	↔
Interaksjonen kan skyldes modifisering av P-glykoproteinmediert digoksinutstrømning som er forårsaket av ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker. Økte digoksinnivåer hos pasienter som tar ritonavir kan minske over tid etter hvert som induksjon utvikles (se pkt. 4.4).				
Astmamidler				
Teofylin ¹	3 mg/kg q 8 timer	500 q 12 timer	↓ 43%	↓ 32%
En økt dose av teofyllin kan være nødvendig når det gis samtidig med ritonavir på grunn av induksjon av CYP1A2.				
Midler mot kreft og kinasehemmere				
Afatinib	20 mg, enkeltdose	200 q 12 timer/1 time før	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkeltdose	200 q 12 timer/samtidig administrert	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkeltdose	200 q 12 timer/6 timer etter	↑ 11%	↑ 5%
Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av brystkreft resistensprotein (BCRP) og akutt P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Omfanget av økningen i AUC og C _{max} avhenger av når ritonavir administreres. Forsiktighet bør utvises når afatinib administreres med ritonavir (det henvises til preparatomtalen for afatinib). Overvåk for bivirkninger relatert til afatinib.				
Abemaciklib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir.			
	Samtidig administrering av abemaciklib og ritonavir skal unngås. Hvis det vurderes at slik samtidig administrering ikke kan unngås, vises det til preparatomtalen for abemaciklib for anbefalinger om dosejustering. Overvåk for bivirkninger forbundet med abemaciklib.			
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor som kan medføre redusert eksponering av ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Serumkonsentrasjoner kan også bli forhøyet ved samtidig administrering med ritonavir som kan potensielt medføre alvorlige bivirkninger inkludert anfall.			
	Samtidig bruk av ritonavir og apalutamid er ikke anbefalt.			
Ceritinib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Forsiktighet bør utvises når ceritinib administreres med ritonavir. Det henvises til preparatomtalen for ceritinib for anbefalinger om dosejustering. Overvåk for bivirkninger relatert til ceritinib.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C_{max} for legemiddel i kombinasjon
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumkonsentrasjoner kan øke ved samtidig bruk av ritonavir og føre til mulighet for økt forekomst av bivirkninger.			
Enkorafenib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet ved samtidig administrering med ritonavir. Risikoen for toksisitet kan øke, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger slik som forlengelse av QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib og ritonavir bør unngås. Dersom fordelene antas å være større enn risikoen og ritonavir må brukes bør pasientene monitoreres nøye med hensyn til sikkerhet.			
Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib med ritonavir kan øke eksponeringen for fostamatinibmetabolitten R406, noe som kan føre til doserelaterte bivirkninger som hepatotoksitet, nøytropeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen for fostamatinib for anbefalinger om dosereduksjon hvis slike bivirkninger oppstår.			
Ibrutinib	Serumkonsentrasjoner av ibrutinib kan bli forhøyet på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir, noe som resulterer i økt risiko for toksisitet, inkludert risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ritonavir skal unngås. Hvis det vurderes at nytten er større enn risikoen og ritonavir må brukes, skal ibrutinibdosen reduseres til 140 mg, og pasienten skal overvåkes tett for toksisitet.			
Neratinib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet grunnet CYP3A4- hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk av neratinib med ritonavir er kontraindisert på grunn av alvorlige og/eller livstruende potensielle bivirkninger, inkludert hepatotoksitet (se pkt. 4.3).			
Venetoklaks	Serumkonsentrasjoner kan øke grunnet CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir, og føre til økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og i opptrappingsfasen (se pkt. 4.3 og preparatomtalen for venetoklaks). For pasienter som har fullført dosetitreringsfasen og bruker en fast daglig dose av venetoklaks, reduser venetoklaksdosen med minst 75% ved bruk sammen med sterke CYP3A-hemmere (det henvises til preparatomtalen for venetoklaks for doseringsanvisninger).			
Antikoagulantia				
Dabigatraneteksilat Edoksaban	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) bør vurderes når en DOAK, som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, gis samtidig med ritonavir. Dette inkluderer dabigatraneteksilat og edoksaban.			
Rivaroksaban	10, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 153 %	↑ 55 %
	Hemming av CYP3A og P-gp fører til økt plasmanivå og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban som kan medføre økt blødningsrisiko. Bruk av ritonavir hos pasienter som får rivaroksaban er derfor ikke anbefalt.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Vorapaksar	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaksar med ritonavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for vorapaksar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, enkeltdose	400 q 12 timer	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 fører til reduserte R-warfarinnivåer, mens liten farmakokinetisk effekt er sett for S-warfarin når de gis samtidig med ritonavir. Reduserte R-warfarinnivåer kan føre til redusert antikoaguleringssevne. Derfor er det anbefalt å overvåke antikoaguleringsparametere når warfarin gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker.				
Midler mot kramper				
Karbamazepin	Ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av karbamazepin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når karbamazepin gis i kombinasjon med ritonavir.			
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel forårsaker oksidering via CYP2C9 og glukuronering. Dette forventes å resultere i redusert konsentrasjon av midler mot kramper. Nøye overvåkning av serumnivåene og terapeutisk effekt er anbefalt når disse legemidlene gis i kombinasjon med ritonavir. Fenytoin kan redusere serumnivåene til ritonavir.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, fluoksetin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin	Ritonavir gitt som antiretroviralt middel vil trolig hemme CYP2D6 og det forventes å resultere i økte konsentrasjoner av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoksetin, paroksetin eller sertralin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis i kombinasjon med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt.4.4).			
Desipramin	100, enkel oral dose	500 q 12 timer	↑ 145%	↑ 22%
AUC og C _{max} til 2-hydroksymetabolitten var redusert med henholdsvis 15% og 67%. En dosereduksjon av desipramin er anbefalt når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel.				
Trazodon	50, enkeltdose	200 q 12 timer	↑ 2,4-dobling	↑ 34%
En økning i forekomsten av trazodonerelaterte bivirkninger er registrert når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker. Dersom trazodon gis sammen med ritonavir bør kombinasjonen brukes med forsiktighet. Start med trazodon ved den laveste dosen og overvåk klinisk effekt og toleransen.				

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Midler mot urinsyregikt				
Kolkisin	Konsentrasjonen av kolkisin forventes å øke når det administreres samtidig med ritonavir. Livstruende og dødelige interaksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og ritonavir (CYP3A4 og P-gp hemming) hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Se preparatomtalen for kolkisin.			
Antihistaminer				
Astemizol, terfenadin	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir kan modifisere P-glykoproteinmediert feksofendinutstrømning når det gis som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel. Det vil resultere i økte feksofenadinkonsentrasjoner som kan minske over tid etter hvert som induksjon utvikles.			
Loratadin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A og det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av loratadin. Nøyе overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når loratadin gis samtidig med ritonavir.			
Antiinfektiva				
Fusidinsyre	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av både fusidinsyre og ritonavir, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Rifabutin ¹	150 daglig	500 q 12 timer	↑ 4-dobling	↑ 2.5-dobling
25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutinmetabolitt			↑ 38-dobling	↑ 16-dobling
	På grunn av stor økning i rifabutins AUC, er samtidig bruk av rifabutin og ritonavir gitt som antiretroviralt middel kontraindisert (se pkt. 4.3). En reduksjon av rifabutin til 150 mg 3 ganger ukentlig kan være nødvendig for utvalgte proteasehemmere når de gis samtidig med ritonavir som farmakokinetisk forsterker. Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen bør sjekkes for spesifikke anbefalinger. Offentlig veiledning for riktig behandling av tuberkulose hos hiv-infiserte pasienter bør tas hensyn til.			
Rifampicin	Selv om rifampicin kan indusere metabolismen til ritonavir viser begrensede data at når høye doser med ritonavir (600 mg to ganger daglig) gis sammen med rifampicin, er den ekstra induserende effekten av rifampicin (nest etter effekten av ritonavir selv) liten og har muligens ingen klinisk effekt på ritonavirs nivåer i høydoseterapi med ritonavir. Ritonavirs effekt på rifampicin er ikke kjent.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Vorikonazol	200 q 12 timer	400 q 12 timer	↓ 82%	↓ 66%
	200 q 12 timer	100 q 12 timer	↓ 39%	↓ 24%
	På grunn av reduksjon i konsentrasjonen av vorikonazol er samtidig bruk av ritonavir gitt som antiretroviralt middel og vorikonazol kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av vorikonazol og ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten forsvarer bruk av vorikonazol.			
Atovakvon	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel forårsaker glukuronering og det forventes at det resulterer i reduserte plasmakonsentrasjoner av atovakvon. Nøye overvåking av serumnivåene eller terapeutisk effekt er anbefalt når atovakvon gis samtidig med ritonavir.			
Bedakvilin	Ingen interaksjonsstudie er tilgjengelig med ritonavir alene. AUC for bedakvilin økte med 22 % i en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og flerdose lopinavir/ritonavir. Økningen er mest sannsynlig på grunn av ritonavir og en mer uttalt effekt kan observeres ved langvarig samtidig administrering. Samtidig administrering bør unngås på grunn av risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.4 og preparatomtalen for bedakvilin).			
Klaritromycin	500 q 12 timer	200 q 8 timer	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-klaritromycinmetabolitt			↓ 100%	↓ 99%
	På grunn av det store terapeutiske vinduet til klaritromycin bør ingen dosereduksjon være nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doser av klaritromycin større enn 1 g per dag bør ikke gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør en dosereduksjon av klaritromycin vurderes: hos pasienter med kreatininclearance 30 til 60 ml/minutt bør dosen reduseres med 50%, hos pasienter med kreatininclearance mindre enn 30 ml/minutt bør dosen reduseres med 75%.			
Delamanid	Ingen interaksjonsstudie med kun ritonavir er tilgjengelig. I en interaksjonsstudie med friske frivillige med delamanid 100 mg to ganger daglig og lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i 14 dager, ble eksponeringen av delamanidmetabolitten DM-6705 økt med 30 %. På grunn av risikoen for forlenget QTc intervall assosiert med DM-6705, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og ritonavir ansees som nødvendig (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).			
Erytromycin, itraconazol	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av erytromycin og itraconazol. Nøye overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når erytromycin og itraconazol gis med ritonavir.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Ketokonazol	200 daglig	500 q 12 timer	↑ 3,4-dobling	↑ 55%
Ritonvir hemmer CYP3A-mediert metabolisme av ketokonazol. På grunn av økning i forekomst av gastrointestinale og leverbivirkninger bør en dosereduksjon av ketokonazol vurderes når det gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker.				
Sulfametoksazol/Trimetoprim ²	800/160, enkeltdose	500 q 12 timer	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Dosejustering av sulfametoksazol/trimetoprim ved samtidig behandling med ritonavir bør ikke være nødvendig.				
Antipsykotika/Nevroleptika				
Klozapin, pimozid	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av klozapin og pimozid, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir gitt som antiretroviralt middel vil trolig hemme CYP2D6. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av haloperidol, risperidon og tioridazin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir i antiretrovirale doser.			
Lurasidon	Konsentrasjoner av lurasidon forventes å øke på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk med lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk av ritonavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet (se pkt. 4.3).			
β-agonist (langtidsvirkende)				
Salmeterol	Ritonavir hemmer CYP3A4 og dermed er en uttalt økning i plasmakonsentrasjonen av salmeterol forventet. Derfor er samtidig bruk ikke anbefalt.			
Kalsiumkanalantagonister				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av kalsiumkanalantagonister. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir.			
Endotelinantagonister				
Bosentan	Samtidig administrert bosentan og ritonavir kan øke maksimal likevektkonsentrasjon (C _{maks}) av bosentan og arealet under kurven (AUC).			
Riociguat	Serumkonsentrasjonen kan bli forhøyet på grunn av CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat med ritonavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for riociguat).			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Ergotderivater				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Samtidig gitt ritonavir vil trolig føre til økte konsentrasjoner av ergotderivater, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Motilitetsregulerende midler				
Cisaprid	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av cisaprid, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Direktevirkende antivirale midler mot HCV				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet grunnet P-glykoprotein, BCRP og OATP1B-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og ritonavir anbefales ikke på grunn av økt risiko for ALAT-økninger forbundet med økt eksponering for glekaprevir.			
HCV proteasehemmer				
Simeprevir	200 q daglig	100 q 12 timer	↑7.2-dobling	↑ 4.7-dobling
Ritonavir øker plasmakonsentrasjonen til simeprevir som et resultat av CYP3A4 hemming. Det er ikke anbefalt å bruke ritonavir samtidig med simeprevir.				
HMG-CoA-reduktasehemmere				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA-reduktasehemmere som er sterkt avhengig av CYP3A-metabolisme, slik som lovastatin og simvastatin, er forventet å føre til utpreget økte plasmakonsentrasjoner når de gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker. Da økte konsentrasjoner av lovastatin og simvastatin kan disponere pasienter for myopati, inkludert rhabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A for metabolisme. Selv om elimineringen til rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A, er en økning i rosuvastatin rapportert ved samtidig bruk av ritonavir. Mekanismen til denne interaksjonen er ikke kjent, men den kan skyldes transportørhemming. Når atorvastatin eller rosuvastatin gis samtidig med ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel bør den laveste mulige dosen av atorvastatin eller rosuvastatin gis. Metabolismen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A og interaksjoner med ritonavir er ikke forventet. Hvis behandling med HMG-CoA-reduktasehemmere er nødvendig anbefales pravastatin og fluvastatin.			
Hormonelle antikonseptiva				
Etinyløstradiol	50 mikrog enkeltdose	500 q 12 timer	↓ 40%	↓ 32%
På grunn av reduksjoner i etinyløstradiolkonsentrasjoner bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonseptiva vurderes når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker. Ritonavir vil trolig endre livmorsblødningsprofil og redusere effekten av prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol.				

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Immunsuppressiva				
Ciklosporin, tacrolimus, everolimus	Ritonavir gitt som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt middel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, tacrolimus eller everolimus. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir.			
Lipidmodifiserende midler				
Lomitapid	CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for lomitapid, og sterke hemmere øker eksponeringen omtrent 27 ganger. På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir forventes det økt konsentrasjon av lomitapid. Samtidig bruk av ritonavir med lomitapid er kontraindisert (se forskrivningsinformasjon for lomitapid) (se pkt. 4.3).			
Fosfodiesterasehemmere (PDE5)				
Avanafil	50, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 13-dobling	↑ 2,4-dobling
	Samtidig bruk av avanafil og ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Sildenafil	100, enkeltdose	500 q 12 timer	↑ 11-dobling	↑ 4-dobling
	Samtidig bruk av sildenafil for behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker bør skje med forsiktighet og doser av sildenafil skal ved ingen tilfeller overstige 25 mg per 48 timer (se også pkt. 4.4). Samtidig bruk av sildenafil og ritonavir er kontraindisert hos pasienter med lungearteriehypertensjon (se pkt. 4.3).			
Tadalafil	20, enkeltdose	200 q 12 timer	↑ 124%	↔
	Samtidig bruk av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker bør skje med forsiktighet ved lave doser som ikke overstiger 10 mg tadalafil hver 72. time og med økt overvåkning for bivirkninger (se pkt. 4.4).			
	Når tadalafil brukes samtidig med ritonavir hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, henvises det til preparatomtalen for tadalafil.			
Vardenafil	5, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 49-dobling	↑ 13-dobling
	Samtidig bruk av vardenafil og ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Sedativa/hypnotika				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt og parentralt midazolam	<p>Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Midazolam blir i stor grad metabolisert av CYP3A4. Samtidig bruk av ritonavir kan medføre betydelig økt konsentrasjon av midazolam. Ingen interaksjonsstudie er utført for samtidig bruk av ritonavir og benzodiazepiner.</p> <p>På grunnlag av data fra andre CYP3A4-hemmere forventes plasmakonsentrasjonen til midazolam å være signifikant høyere når midazolam gis oralt. Derfor bør ritonavir ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet må utvises med samtidig bruk av ritonavir og parentralt midazolam. Data fra samtidig bruk av parentralt midazolam og andre proteasehemmere antyder en 3-4 ganger økning i midazolams plasmanivåer. Dersom ritonavir gis samtidig med parentralt midazolam bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som forsikrer nøye klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk kompetanse i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis mer enn en enkelt dose med midazolam er gitt.</p>			
Triazolam	0,125 enkeltdose	200, 4 doser	↑ >20 dobling	↑ 87%
	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av triazolam, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Petidin	50 enkel oral dose	500 q 12 timer	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidinmetabolitt			↑ 47%	↑ 87%
	Bruk av petidin og ritonavir er kontraindisert på grunn av økte konsentrasjoner av metabolitten, norpetidin, som har både smertestillende og CNS-stimulerende aktivitet. Økte norpetidinkonsentrasjoner kan øke risiko for CNS-effekter (for eksempel anfall), se avsnitt 4.3.			
Alprazolam	1, enkeltdose	200 q 12 timer, 2 dager 500 q 12 timer, 10 dager	↑ 2.5 dobling	↔ ↓ 12% ↓ 16%
	Metabolismen til alprazolam var hemmet etter bruk av ritonavir. Etter bruk av ritonavir i 10 dager ble ingen hemmende effekt av ritonavir observert. Forsiktighet bør utvises de første dagene når alprazolam gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller farmakokinetisk forsterker før metabolismen til alprazolam er utviklet.			
Buspiron	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av buspiron. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når buspiron gis samtidig med ritonavir.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
Sovemidler				
Zolpidem	5	200, 4 doser	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem og ritonavir kan gis samtidig under nøye overvåkning for usedvanlig omfattende sedative effekter.				
Røykeavvenning				
Bupropion	150	100 q 12 timer	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q 12 timer	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion metaboliseres hovedsakelig av CYP2B6. Samtidig bruk av bupropion ved gjentatt dosering av ritonavir forventes å redusere bupropionnivåer. Disse effektene betyr antagelig at bupropionsmetabolismen induseres. Likevel, siden ritonavir også har vist å hemme CYP2B6 <i>in vitro</i> , bør den anbefalte dosen til bupropion ikke overskrides. I motsetning til langtidsbruk av ritonavir var det ingen signifikant interaksjon med bupropion etter korttidsbruk av lave doser med ritonavir (200 mg to ganger daglig i 2 dager). Dette tyder på at reduksjon i bupropionskonsentrasjoner kan ha begynt flere dager etter start med samtidig bruk av ritonavir.				
Steroider				
Flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon til inhalasjon, injeksjon eller intranasal bruk	Systemiske kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom og binyresuppresjon (plasmakortisolnivåene var redusert med 86% i studien over) er rapporterte hos pasienter som har fått ritonavir sammen med inhalert eller intranasalt flutikasonpropionat. Lignende effekter kan også oppstå med andre kortikosteroider metabolisert via CYP3A, for eksempel budesonid og triamcinolon. Derfor er samtidig bruk av ritonavir gitt som antiretroviralt middel eller som farmakokinetisk forsterker og disse glukokortikoidene ikke anbefalt med mindre behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med en nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.			
Deksametason	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt middel hemmer CYP3A. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av deksametason. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når deksametason gis samtidig med ritonavir.			
Prednisolon	20	200 q 12 timer	↑ 28%	↑ 9%
Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når prednisolon gis samtidig med ritonavir. AUC for metabolitten, prednisolon, økte med 37% og 28% etter henholdsvis 4 og 14 dager med ritonavir.				
Behandling med thyroideahormonerstatning				
Levotyroksin	Etter markedsføring er det rapportert tilfeller som indikerer en potensiell interaksjon mellom produkter som inneholder ritonavir og levotyroksin. Thyroideastimulerende hormon (TSH) skal overvåkes hos pasienter som behandles med levotyroksin i minst én måned etter oppstart og/eller avslutning av behandling med ritonavir.			

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering ritonavir (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
	Ukjent: Ikke bestemt.			
	¹ Basert på sammenligning med parallellgruppe.			
	² Sulfametoksazol ble gitt samtidig med trimetoprim.			

Kardiale og nevrologiske bivirkninger er rapportert når ritonavir er gitt sammen med disopyramid, meksiletin eller nefazodon. Muligheten for legemiddelinteraksjon kan ikke utelukkes.

Da ritonavir i høy grad er proteinbundet, bør man, i tillegg til de interaksjonene som er listet over, ta høyde for en mulig økt terapeutisk og toksisk effekt som følge av fortrenget proteinbinding av legemidler som brukes samtidig.

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen inneholder også viktig informasjon om interaksjoner med andre legemidler når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker.

Protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister

Protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister (for eksempel omeprazol eller ranitidin) kan redusere konsentrasjonen av samtidig gitte proteasehemmere. For ytterligere informasjon om effekten til samtidig gitte syrereduserende midler, se preparatomtalen for samtidig gitte proteasehemmere. På grunnlag av interaksjonsstudier med ritonavirforsterkede proteasehemmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) modifierer ikke samtidig gitt omeprazol eller ranitidin signifikant ritonavirs effekt som farmakokinetisk forsterker til tross for en liten forandring i eksponering (ca. 6 – 18%).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Et stort antall (6100 levendefødte) gravide kvinner ble eksponert for ritonavir under graviditet, av disse ble 2800 levendefødte eksponert i første trimester. Disse dataene refererer i hovedsak til tilfeller hvor ritonavir ble brukt i kombinasjonsterapi og ikke ved terapeutiske doser men ved lavere doser som en farmakokinetisk forsterker for andre proteasehemmere. Disse dataene viser ingen økning i frekvensen av fødselsdefekter sammenlignet med hyppigheten observert via overvåkningssystemer for populasjonsbaserte fødselsdefekter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hvis det er klinisk behov for det, kan ritonavir benyttes under graviditet.

Ritonavir har negative interaksjoner med orale prevensjonsmidler. Derfor bør en annen alternativ men effektiv og sikker prevensjonsmetode brukes under behandlingen.

Amming

Begrensede publiserte data tilsier at ritonavir går over i morsmelk hos mennesker.

Det finnes ingen informasjon om effekten til ritonavir på det ammende barnet eller effekten av legemidlet på melkeproduksjon. På grunn av potensialet for (1) hiv-overføring (hos hiv-negative spedbarn), (2) utvikling av virusresistens (hos hiv-positive spedbarn) og (3) alvorlige bivirkninger hos et ammende spedbarn, skal kvinner som lever med hiv, ikke amme sine spedbarn dersom de bruker ritonavir.

Fertilitet

Ingen data på effekten av ritonavir på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av ritonavir på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er en kjent bivirkning som bør tas i betraktning når man kjører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Bivirkninger forbundet med bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker er avhengig av den spesifikke proteasehemmeren som gis samtidig. For ytterligere informasjon om bivirkninger les preparatomtalen for den spesifikke proteasehemmeren som gis samtidig.

Ritonavir gitt som antiretroviralt middel

Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring hos voksne pasienter

De mest hyppig rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk ritonavir alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler var gastrointestinale (inkludert diaré, kvalme, brekninger, abdominale smerter (øvre og nedre)), nevrologiske forstyrrelser (inkludert parestesi og oral parestesi) og utmattelse (fatigue)/asteni.

Bivirkningstabell

Det er rapportert om følgende bivirkninger av moderat til sterk grad med mulig eller sannsynlig forbindelse til ritonavir. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger med frekvens ikke kjent er identifiserte via bivirkningsrapporteringer etter markedsføring.

Tabell 6. Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne pasienter

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Redusert leukocytall, redusert hemoglobin, redusert nøytrofiltall, forhøyet eosinofiltall, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Forhøyet nøytrofiltall
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitet inkludert urtikaria og ansiktsødem
	Sjeldne	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, urinsyregikt, ødemer og perifere ødemer, dehydrering (vanligvis i tilknytning til gastrointestinale symptomer)
	Mindre vanlige	Diabetes mellitus
	Sjeldne	Hyperglykemi
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi, oral og perifer parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati
	Vanlige	Søvnløshet, angst, forvirring, oppmerksomhetsforstyrrelser, synkope, krampeanfallet
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon inkludert ortostatisk hypotensjon, perifer kaldhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Faryngitt, orofaryngale smerter, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Abdominale smerter (øvre og nedre), kvalme, diaré (inkludert alvorlig med elektrolyttforstyrrelser), oppkast, dyspepsi Anoreksi, flatulens, munnsår, gastrointestinal blødning, gastroøsofagal reflukssykdom, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt (inkludert økt ASAT, ALAT, Gamma-GT), forhøyet bilirubin i blod (inkludert gulsott)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige Vanlige Sjeldne	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makropapulært) Akne Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Vanlige	Artralgi og ryggmerter Myositt, rabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøyet kreatinfosfokinase (CPK)
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent	Økt urinering, nedsatt nyrefunksjon (for eksempel oliguri, forhøyet kreatinin) Akutt nyresvikt Nefrolitiasis
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Vanlige	Utmattelse (fatigue) inkludert asteni, flushing, varmfølelse Feber, vekttap

Organklasssystem	Frekvens	Bivirkning
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyet amylase, redusert fritt og totalt tyroksin
	Mindre vanlige	Forhøyet glukose, forhøyet magnesium, forhøyet alkalisk fosfatase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Stigning i levertransaminaser utover 5 ganger øvre normalgrense, klinisk hepatitt og gulsott er sett hos pasienter som fikk ritonavir alene eller i kombinasjon med andre retrovirale medikamenter.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom, og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pankreatitt er observert hos pasienter som behandles med ritonavir, inklusive dem som utviklet hypertriglyseridemi. Fatale tilfeller er rapportert. Risikoen for pankreatitt og forhøyede triglyserider synes å være tilstede ved fremskreden hiv-infeksjon (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til ritonavir hos barn 2 år og eldre er lik den sett for voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset erfaring fra overdosering av ritonavir. En pasient som deltok i klinisk utprøving, tok ritonavir 1500 mg/dag i to dager og rapporterte om parestesier. Disse forsvant etter reduksjon av dosen. Et tilfelle av nyresvikt med eosinofili er rapportert.

Tegn på toksisitet observert hos dyr (mus og rotter) var nedsatt aktivitet, ataksi, dyspné og tremor.

Håndtering

Det finnes intet spesifikt antidot mot ritonavir. Behandling av overdosering bør inkludere overvåking av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske tilstand. På bakgrunn av ritonavirs oppløselighetsegenskaper og muligheten for transintestinal eliminering er ventrikkelaspirasjon og

nedsetting av kull også foreslått. Da ritonavir i utstrakt grad metaboliseres i leveren og er sterkt proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse vil kunne bidra noe særlig til eliminering av ritonavir.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode J05A E03

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Farmakokinetisk forsterkning med ritonavir er basert på dets aktivitet som en potent hemmer av CYP3A-mediert metabolisme. Grad av forsterkning er relatert til metabolismevei for proteasehemmeren som gis samtidig og proteasehemmerens innvirkning på metabolismen til ritonavir. Maksimal hemming av metabolismen til proteasehemmeren som gis samtidig er vanligvis oppnådd med doser av ritonavir på 100 mg daglig til 200 mg to ganger daglig, avhengig av proteasehemmeren som gis samtidig. For ytterligere informasjon om ritonavirs effekt på metabolismen til proteasehemmeren som gis samtidig se pkt. 4.5 og les preparatomtalen for de spesifikke proteasehemmere som gis samtidig.

Ritonavir gitt som antiretroviralt middel

Ritonavir er en peroralt aktiv peptidomimetisk hemmer av aspartylproteasene som finnes i hiv-1 og hiv-2. Hemming av hiv-protease setter enzymet ut av stand til å produsere *gag-pol*-polyproteinets forløper. Dermed produseres hiv-partikler med umoden morfologi, som ikke er i stand til å starte en ny omgang infeksjon. Ritonavir har selektiv affinitet til hiv-protease og har lite hemmende aktivitet overfor humane aspartylproteaser.

Ritonavir var den første proteasehemmer (godkjent i 1996) som fikk effekten bevist i en studie med kliniske endepunkter. Ritonavir er utbredt brukt i klinisk praksis som farmakokinetisk forsterker av andre proteasehemmere på grunn av dets hemmende metabolske egenskaper (se pkt. 4.2).

Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang daglig) krysskontrollert studie hos 45 friske forsøkspersoner med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95% øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to ganger daglig. Ved dag 3 var ritonavireksponeringen 1,5 ganger høyere enn det som var observert med 600 mg to ganger daglig ved steady state. Ingen av forsøkspersonene opplevde økning i QTcF \geq 60 msek fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensiell kliniske terskelen på 500 msek.

Beskjeden forlengelse av PR-intervallet ble også sett hos pasienter som fikk lopinar/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene fra baseline i PR-intervall var fra 11,0 til 24,0 msek i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimalt PR-intervall var 252 msek og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk ble observert (se pkt. 4.4).

Resistens

Ritonavirresistente kulturer av hiv-1 er selektert in vitro og isolert fra pasienter behandlet med terapeutiske doser av ritonavir.

Reduksjon i ritonavirs antiretrovirale aktivitet er hovedsakelig forbundet med proteasemutasjonene V82A/F/T/S og I84V. Akkumulering av andre mutasjoner i proteasegenene (inklusive posisjonene 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidra til ritonavirsresistens. Generelt, mens mutasjoner forbundet

med ritonavirsresistens akkumuleres, avtar sannsynligheten for at det velges andre proteasehemmere på grunn av kryssresistens. Preparatomtalen for andre proteasehemmere eller offentlige, kontinuerlige oppdateringer bør sjekkes for spesifikk informasjon om proteasemutasjoner forbundet med redusert respons på disse legemidlene.

Kliniske farmakodynamikkdata

Ritonavirs virkning (alene eller sammen med andre antiretrovirale substanser) på biologiske markører på sykdomsaktivitet, f.eks. CD4-tall og viralt RNA, ble vurdert i flere studier med hiv-1 smittede pasienter. Følgende studier er de viktigste:

Voksne

En kontrollert studie, ferdig i 1996, med ritonavir som tilleggsbehandling hos hiv-1 pasienter, som hadde gjennomgått intensiv behandling med nukleosid-analoger og hadde CD4-tall ≤ 100 celler/mikrol, viste en reduksjon i dødelighet og AIDS-definerende hendelser. Sammenliknet med utgangsverdiene var den gjennomsnittlige endring i hiv-RNA-nivåene etter 16 uker $-0,79 \log_{10}$ (maksimalt gjennomsnittlig fall: $1,29 \log_{10}$) i ritonavirgruppen og $-0,01 \log_{10}$ i kontrollgruppen. De mest brukte nukleosider i dette forsøket var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et forsøk, ferdig i 1996, med pasienter med mindre fremskreden hiv-1 infeksjon (CD4 200-500 celler/mikrol) uten forutgående antiretroviral behandling, ga ritonavir alene eller i kombinasjon med zidovudin nedsatt virusmengde i plasma samt økt CD4-tall. Sammenliknet med utgangsverdiene var den gjennomsnittlige endringen i hiv-RNA etter 48 uker $-0,88 \log_{10}$ for ritonavirgruppen, $-0,66 \log_{10}$ for gruppen ritonavir + zidovudin og $-0,42 \log_{10}$ for zidovudingruppen.

På grunn av muligheten for resistensutvikling, som beskrevet i pkt. 4.1, bør fortsatt behandling med ritonavir vurderes i forhold til virusmengde.

Barn

I en åpen studie, ferdig i 1998, med hivsmittede, klinisk stabile barn ble det sett en signifikant forskjell ($p=0,03$) i påvisbare RNA-nivåer etter en 48-ukers trippelbehandling (ritonavir, zidovudin og lamivudin).

I en studie, ferdig i 2003, fikk 50 Hiv-1-infiserte, proteasehemmer- og lamivudin-naive barn fra alder 4 uker til 2 år, ritonavir 350 eller 450 mg/m² hver 12. time samtidig med zidovudin 160 mg/m² hver 8. time og lamivudin 4 mg/kg hver 12. time. «Intent to treat»-analyser viste at 72% og 36% av pasientene oppnådde reduksjon i plasma-hiv-1-RNA på ≤ 400 kopier/ml henholdsvis ved ukene 16 og 104. Det var lik respons for begge doseringsregimer og uavhengig av pasientalder.

I en studie, ferdig i 2000, fikk 76 hiv-1 infiserte, proteasehemmer- og lamivudin og/eller stavudin-naive barn fra alder 6 måneder til 12 år, ritonavir 350 eller 450 mg/m² hver 12. time samtidig med lamivudin og stavudin. «Intent to treat»-analyser viste at 50% og 57% av pasientene, henholdsvis i 350 og 450 mg/m² dosegruppene, oppnådde reduksjon i plasma-hiv-1-RNA på ≤ 400 kopier/ml ved uke 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det finnes ingen parenteral formulering av ritonavir, derfor er omfanget av absorpsjon og den absolutte biotilgjengelighet ikke målt. Ritonavirs farmakokinetikk ved gjentatt dosering ble undersøkt hos ikke-fastende hiv-positive voksne forsøkspersoner. Ved gjentatt dosering er ritonavirakkumuleringen noe mindre enn forventet, sammenliknet med enkeltdoser. Dette skyldes en tids- og doseavhengig økning i *clearance* (Cl/F). Minimumskonsentrasjonene av ritonavir faller over tid, muligens grunnet enzyminduksjon, men viste å stabilisere seg etter 2 uker. Tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) forble konstant, ca. 4 timer, med økende dose. Nyreclearance var gjennomsnittlig $< 0,1$ l/time og var relativt konstant gjennom doseringsintervallet.

De farmakokinetiske parameterne observert ved forskjellige doseringer med ritonavir alene er vist i tabellen under. Plasmakonsentrasjonen av ritonavir etter matinntak er den samme etter administrasjon av en 100 mg tablett og en 100 mg myk gelatinkapsel.

Tabell 7. Doseringer med ritonavir

	100 mg en gang daglig	100 mg to ganger daglig ¹	200 mg en gang daglig	200 mg to ganger daglig	600 mg to ganger daglig
C _{maks} (mikrog/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (mikrog/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 eller 24} (mikrog•time/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _½ (time)	~5	~5	~4	~8	~3 til 5
Cl/F (L/time)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vist som geometriske gjennomsnittsverdier. NB! Alle dosene med ritonavir var gitt etter en måltid.

Effekt av mat på oral absorpsjon

Mat reduserer til en viss grad biotilgjengeligheten fra ritonavir tabletter. Administrasjon av en 100 mg enkeltdose av ritonavir tabletter sammen med et moderat fettholdig måltid (857 kcal, 31% kalorier fra fett) eller et fettrikt måltid (907 kcal, 52% kalorier fra fett) var forbundet med et gjennomsnittlig fall på 20-23% i ritonavirs AUC og C_{max}.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for ritonavir (V_B/F) er omtrent 20 - 40 l etter en enkelt dose på 600 mg. Proteinbindingsgraden for ritonavir i humant plasma ble fastslått til ca. 98- 99%.

Plasmaproteinbindingsgraden er konstant for konsentrasjoner fra 1,0-100 mikrog/ml. Ritonavir bindes både til humant surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med forholdsvis lik affinitet.

Studier av vevsdistribusjon med ¹⁴C-merket ritonavir hos rotter, viste at lever, binyrer, bukspyttkjertel, nyrer og skjoldbruskkjertel hadde de høyeste konsentrasjonene av ritonavir. Vev/plasmaforhold på tilnærmet 1, målt i lymfeknuter hos rotte, tyder på at ritonavir distribueres til lymfatisk vev. Ritonavir penetrerer minimalt til hjernen.

Biotransformasjon

Ritonavir metaboliseres i utstrakt grad av leverens cytokrom-P-450-system, primært av isoenzym CYP3A-familien, og i noe mindre grad av isoformen CYP2D6. Dyrestudier samt in vitro-studier med humane levermikrosomer indikerte at ritonavir primært var gjenstand for oksidativ metabolisme. Fire metabolitter av ritonavir er identifisert hos menneske. Isopropyltiazoloksidasjonsmetabolitten (M-2) er hovedmetabolitt og har en antiviral effekt som er sammenliknbar med modersubstansens effekt. AUC for M-2-metabolitten var imidlertid bare ca. 3% av modersubstansens AUC.

Lave doser med ritonavir har vist stor effekt på farmakokinetikken til andre proteasehemmere (og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4) og andre proteasehemmere kan ha innvirkning på ritonavirs farmakokinetikk (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Humanstudier med radioaktivt merket ritonavir viste at ritonavir hovedsakelig elimineres via det hepatobiliære system da ca. 86% av merkingen ble gjenfunnet i fæces, hvorav en del anses å være uabsorbert ritonavir. Utskillelse av ritonavir via nyrene er underordnet. Dette var i overensstemmelse med resultatene fra dyreforsøk.

Spesielle grupper

Det kunne ikke registreres klinisk signifikante forskjeller i AUC eller C_{maks} mellom kvinner og menn. Farmakokinetiske parametere for ritonavir hadde ingen signifikant statistisk sammenheng med kroppsvekt eller slank kropp. Ritonavir gitt i en dose på 100 mg i kombinasjon med lopinavir eller gitt i høyere doser i fravær av andre proteasehemmere til pasienter mellom 50 og 70 år, gir plasmakonsentrasjoner tilsvarende de observert hos yngre pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatt dosering av ritonavir til friske forsøkspersoner (500 mg to ganger daglig) og pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» grad A og B, 400 mg to ganger daglig) var eksponeringen av ritonavir etter dosenormalisering ikke vesentlig forskjellig mellom de to gruppene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske parametere for ritonavir er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Da nyreclearance for ritonavir er ubetydelig er ingen forandringer i totalclearance forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Barn

Farmakokinetiske parametere ved steady-state er studert hos hivinfiserte barn over 2 år, som fikk ritonavir 250 – 400 mg/m² to ganger daglig. Ritonavirkonsentrasjonene etter 350 – 400 mg/m² to ganger daglig hos barn ble funnet å være sammenliknbare med konsentrasjoner hos voksne som fikk 600 mg (cirka 330 mg/m²) to ganger daglig. I disse gruppene var oral clearance (CL/F/m²) for ritonavir ca 1,5 til 1,7 ganger høyere hos pasienter over to år enn hos voksne.

Farmakokinetiske parametere ved steady-state er studert hos hivinfiserte barn under 2 år, som fikk ritonavir 350 – 400 mg/m² to ganger daglig. Ritonavirkonsentrasjonene i denne studien var veldig variable og noe lavere enn de som ble funnet hos voksne som fikk 600 mg (cirka 330 mg/m²) to ganger daglig. I disse gruppene falt oral clearance (CL/F/m²) for ritonavir med alder, med medianverdier på 9,0 l/time/m² hos barn yngre enn 3 måneder, 7,8 l/time/m² hos barn mellom 3 og 6 måneder og 4,4 l/time/m² hos barn mellom 6 og 24 måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstaster ved gjentatte dosering hos dyr viste at lever, netthinne, skjoldbruskkjertel og nyrer er de viktigste målorganene. Leverforandringene var levercellulære, biliære og fagocytiske og var ledsaget av økte leverenzymverdier. Hyperplasi av retinalpigmentepitel (RPE) og degenerering av retina ble registrert i alle studier med ritonavir hos gnagere, men forekom ikke hos hund.

Ultrastrukturelle tegn antyder at forandringene i retina kan være sekundære til fosfolipidose. Det kunne imidlertid ikke påvises legemiddelrelaterte øyeforandringer i kliniske studier hos mennesker. Alle forandringer i skjoldbruskkjertelen var reversible ved seponering av ritonavir. Kliniske studier har ikke vist klinisk signifikante endringer i skjoldbruskkjertelfunksjonsprøver. Nyreforandringer, inkludert tubulær degenerasjon, kronisk betennelse og proteinuri, ble registrert hos rotter. Dette tolkes som forårsaket av en artspesifikk, spontan sykdom. Ingen klinisk signifikante nyreforandringer ble påvist i kliniske studier.

Utviklingstoksisitet som ble observert hos rotter (embryoletalitet, redusert kroppsvekt hos foster, ossifikasjonsforsinkelser og visceralforandringer, inklusiv forsinket testikkelnedfall) har i hovedsak funnet sted ved en maternaltoksisk dose. Utviklingstoksisitet som ble observert hos kaniner (embryoletalitet, redusert kullstørrelse, redusert kroppsvekt hos foster) har funnet sted ved en maternaltoksisk dose.

Ritonavir er ikke funnet å være mutagent eller klastrogent i en serie av in vitro- og in vivo-målinger, herunder Ames bakterielle tilbakemutasjonsmåling ved hjelp av *S. Typhimurium* og *E. Coli*, muselymfomtesten, musemikronukleustesten og måling av kromosomendringer i humane lymfocytter.

Langtids karsinogenitetsstudier av ritonavir i mus og rotte viste tumorigent potensiale for de testede artene, men dette anses å være irrelevant for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablett

kopovidon
sorbitanlaurat
silika, kolloidal vannfri
natriumklorid
natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

hypromellose
titandioksid (E 171)
makrogoler
hydroksypropylcellulose
talkum
jernoksid, gul (E 172)
silika, kolloidal vannfri
polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år.

For HDPE-flaske: Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med skrulokk i polypropylen med en forsegling av aluminium (a induction sealing liner wad) og tørkemiddel.

Pakningsstørrelser: 30, 90, 100 og flerpakning med 90 (3 bokser à 30) filmdrasjerte tabletter.

OPA/Alu/PVC-Alu blisterpakning med 30 og 90 tabletter.

OPA/Alu/PVC-Alu perforert endosepakning med 30 x 1, 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse_

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

ylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
UNGARN

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE, HDPE-FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt innhold av natrium – se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Tas sammen med mat.
Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

Åpnet dato: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1242/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/002 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/003 100 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ritonavir Mylan

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt innhold av natrium – se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Tas sammen med mat.
Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1242/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/003 100 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ritonavir Mylan

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

FLASKE YTTERKARTONG AV FLERPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt innhold av natrium – se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Flerpakning: 90 (3 bokser à 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Tas sammen med mat.

Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1242/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ritonavir Mylan

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL BOKS - FLERPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt innhold av natrium – se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter. Komponent av en flerpakning kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Tas sammen med mat.

Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

Anbruddsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1242/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE, BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Høyt innhold av natrium – se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)

90 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Tas sammen med mat.

Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalbeholderen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1242/005 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/006 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1242/007 30 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)
EU/1/17/1242/008 90 x 1 filmdrasjerte tabletter (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ritonavir Mylan

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter
ritonavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ritonavir Mylan 100 mg filmdrasjerte tabletter

ritonavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ritonavir Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Ritonavir Mylan
3. Hvordan du bruker Ritonavir Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ritonavir Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ritonavir Mylan er og hva det brukes mot

Ritonavir Mylan inneholder det aktive virkestoffet ritonavir. Ritonavir er en proteasehemmer, og brukes for å kontrollere hiv-infeksjon. Ritonavir brukes i kombinasjon med andre legemidler mot hiv (antiretrovirale midler) for å kontrollere din hiv-infeksjon. Legen din vil diskutere med deg hvilken kombinasjon av legemidler som passer best for deg.

Ritonavir Mylan brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av hiv, viruset som forårsaker AIDS.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Ritonavir Mylan

Bruk ikke Ritonavir Mylan

- hvis du er allergisk overfor ritonavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har en alvorlig leversykdom.
- hvis du for tiden tar et av følgende legemidler:
 - astemizol eller terfenadin (vanlige midler mot allergi, kan være tilgjengelig reseptfritt),
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (mot hjerterytmeforstyrrelser),
 - dihydroergotamin, ergotamin (mot migrene),
 - ergonovin, metylergonovin (gis ved usedvanlig store blødninger som kan skje etter fødsel eller abort),
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller oralt (tatt via munnen) midazolam (hjelper deg til å få sove og/eller mot angst),
 - klozapin, pimozid (brukt i behandling av unormale tanker eller følelser),
 - kvetiapin (brukt i behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
 - lurasidon (brukt i behandling av depresjon),
 - ranolazin (brukt i behandling av kroniske brystmerter [angina]),
 - petidin, propoksyfen (smertestillende),
 - cisaprid (mot visse mageproblemer),
 - rifabutin (forebygging/behandling av visse infeksjoner)*,

- vorikonazol (mot soppinfeksjoner)*,
 - simvastatin, lovastatin (kolesterolsenkende midler),
 - neratinib (brukes til å behandle brystkreft),
 - lomitapid (brukes til å senke kolesterol i blodet),
 - alfuzosin (mot forstørret prostata),
 - fusidinsyre (mot bakterielle infeksjoner),
 - sildenafil hvis du lider av en lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon som kan gjøre pusting vanskelig. Pasienter uten denne sykdommen kan bruke sildenafil mot impotens (erektile dysfunksjon) under legens tilsyn (se avsnittet **Andre legemidler og Ritonavir Mylan**),
 - avanafil eller vardenafil (mot erektile dysfunksjon),
 - kolkisin (mot urinsyregikt) dersom du har nyre- og/eller leverproblemer (se avsnittet **Andre legemidler og Ritonavir Mylan**),
 - produkter med innhold av johannesurt (*Hypericum perforatum*), da dette vil kunne hindre ritonavir i å virke riktig. Johannesurt er ofte i naturlegemidler som du selv kan kjøpe.
 - levotyrosin (brukes for å behandle problemer med skjoldbruskkjertelen)
- * Legen din vil bestemme om du kan ta rifabutin og/eller vorikonazol med en hjelpedose (lavere dose) av ritonavir, men en fulldose av ritonavir må ikke brukes sammen med disse to legemidlene.

Hvis du for tiden tar et eller flere av ovennevnte legemidler, så be legen din om å få bytte til annet/andre legemidler mens du tar Ritonavir Mylan.

Les også listen med andre legemidler under «Andre legemidler og Ritonavir Mylan» for bruk sammen med visse andre legemidler som krever spesiell forsiktighet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Ritonavir Mylan.

Viktig informasjon

- Hvis Ritonavir Mylan skal tas i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler er det viktig at du også leser pakningsvedlegget som leveres sammen med disse legemidlene nøye. Disse pakningsvedleggene kan inneholde informasjon om situasjoner hvor ritonavir bør unngås. Hvis du har ytterligere spørsmål om Ritonavir Mylan (ritonavir) eller om andre legemidler forskrevet til deg, kontakt lege eller apotek.
- Ritonavir er ingen kur mot hiv-infeksjon eller AIDS.
- Pasienter som tar ritonavir kan fortsette å utvikle infeksjoner eller andre sykdommer forbundet med hiv eller AIDS. Det er derfor viktig at du forblir under tilsyn av legen din mens du tar Ritonavir Mylan.

Fortell legen din hvis du har/har hatt:

- En tidligere **leversykdom**.
- **Hepatitt B eller C** og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale midler, da du har en økt risiko for alvorlige og potensielt dødelige leverbivirkninger pga. effekten på leveren. Regelmessige blodprøver kan trenge for å sjekke om din lever virker riktig.
- **Hemofili**. Det har vært rapportert noen tilfeller av økt blødning hos pasienter med hemofili som tar proteasehemmere. Årsaken til dette er ukjent. Det kan hende du trenger tilleggsmedisin for å hjelpe blodet ditt til å levres (faktor VIII) for å kontrollere blødning.
- **Erektile dysfunksjon**, da legemidler som brukes til å behandle erektile dysfunksjon kan gi lavt blodtrykk og langvarig ereksjon.
- **Diabetes**, da det har vært registrert forverring eller utvikling av diabetes (diabetes mellitus) hos noen pasienter som tar proteasehemmere.
- **Nyresykdom**, da det kan være nødvendig at legen sjekker dosen av andre legemidler du bruker (som proteasehemmere).

Fortell legen din hvis du opplever:

- **Vedvarende diaré eller oppkast** da dette kan redusere effekten av legemidlene du tar.
- **Kvalme, oppkast eller magesmerter**, da disse kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen. Noen pasienter som tar ritonavir kan få alvorlige problemer med bukspyttkjertelen. Informer legen din så fort som mulig hvis dette gjelder deg.
- **Symptomer på infeksjon** – fortell det til legen din umiddelbart. Hos noen pasienter med langtkommet hiv-infeksjon (AIDS) kan tegn og symptomer fra tidligere infeksjoner forekomme, selv om de ikke visste at de hadde dem, like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner. ‘
I tillegg til de opportunistiske infeksjonene, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (spesielt i hofte, kne og skulder) og vansker med å gå, fortell det til legen din. Disse kan være symptomer på et problem som kan ødelegge skjelettet (osteonekrose). Noen pasienter som tar flere antiretrovirale legemidler kan utvikle denne sykdommen.
- **Muskelsmerter, ømhet eller svakhet**, særlig i kombinasjon med antiretroviral behandling inklusive proteasehemmere og nukleosidanaloger. Ved sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige. (Se avsnitt 4. **Mulige bivirkninger**)
- **Svimmelhet, ørhet, besvimelse eller unormal hjerterytme**. Noen pasienter som bruker ritonavir kan få elektrokardiogram (EKG)-forandringer. Informer legen hvis du har en hjertefeil eller ledningsforstyrrelser i hjertet.
- Dersom du har ytterligere helsespørsmål diskuter disse med legen din så raskt som mulig.

Barn og ungdom

Ritonavir Mylan er ikke anbefalt til barn under 2 år.

Andre legemidler og Ritonavir Mylan

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Noen legemidler skal ikke tas sammen med ritonavir i det hele tatt. Disse er angitt tidligere i avsnitt 2 «Bruk ikke Ritonavir Mylan». Noen legemidler som kun kan brukes under visse omstendigheter er beskrevet nedenfor.

Følgende advarsler gjelder når Ritonavir Mylan brukes i full dose. Disse advarslene kan også gjelde når Ritonavir Mylan brukes i lavere dose (hjelpedose) sammen med andre legemidler.

Fortell legen din dersom du tar noen av legemidlene som er listet under, da ekstra forsiktighet bør vises.

- **Sildenafil eller tadalafil** mot impotens (erekttil dysfunksjon).
Det kan være nødvendig å redusere dosen og/eller doseringshyppigheten til disse legemidlene for å unngå lavt blodtrykk og langvarig ereksjon. Du må ikke ta Ritonavir Mylan sammen med sildenafil hvis du lider av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (se også avsnitt 2. **Hva du må ta hensyn til før du eller barnet ditt bruker Ritonavir Mylan**). Si ifra til legen din om du bruker tadalafil for pulmonal arteriell hypertensjon.
- **Kolkisin** (mot urinsyregikt), da ritonavir kan øke blodnivåene til dette legemidlet. Du må ikke ta ritonavir sammen med kolkisin dersom du har nyre- og/eller leverproblemer (se også «**Bruk ikke Ritonavir Mylan**» over).

- **Digoksin** (hjertemedisin). Legen din kan komme til å justere dosen av digoksin og bør følge deg nøye opp hvis du tar digoksin og Ritonavir Mylan for å unngå hjerteproblemer.
- **Hormonelle prevensjonsmidler** som inneholder etinyløstradiol, da ritonavir kan redusere effekten av disse midlene. Det anbefales at det isteden brukes kondom eller andre ikke-hormonelle metoder som prevensjon. Du kan også oppleve uregelmessig underlivsblødning hvis du tar denne typen av hormonelle prevensjonsmidler sammen med ritonavir.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mot forhøyet kolesterol), da ritonavir kan øke blodnivåene til disse legemidlene. Snakk med legen din før du tar kolesterolsenkende midler sammen med ritonavir (se også **Bruk ikke Ritonavir Mylan**).
- **Steroider** (f.eks. deksmetason, flutikasonpropionat, prednisolon, triamcinolon), da ritonavir kan øke blodnivåene til disse legemidlene som kan føre til Cushings syndrom (utvikling av rundt ansikt) og redusere produksjonen av hormonet kortisol. Legen din vil kanskje redusere steroiddosen eller kontrollere dine bivirkninger nærmere.
- **Trazodon** (mot depresjon), da bivirkninger som kvalme, svimmelhet, lavt blodtrykk og besvimelse kan forekomme i kombinasjon med ritonavir.
- **Rifampicin og sakinavir** (henholdsvis mot tuberkulose og hiv), da alvorlige leverskader kan forekomme når de tas sammen med ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon / høyt blodtrykk i blodårene i lungene) da ritonavir kan øke nivået av dette legemidlet i blodet.

Noen legemidler kan ikke tas sammen med ritonavir da effekt av disse kan øke eller avta når de tas sammen med ritonavir. I noen tilfeller må legen utføre visse tester, endre dosen eller undersøke deg regelmessig. Fortell legen din dersom du bruker noen reseptbelagte eller reseptfrie legemidler, dette gjelder også produkter som inneholder droger/naturmedisin. Det er veldig viktig at følgende blir nevnt:

- amfetamin og amfetaminderivater,
- antibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin),
- midler mot kreft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklaks, vinkristin, vinblastin),
- legemidler som brukes til å behandle lavt blodplattetall (f.eks. fostamatinib)
- antikoagulantia (blodfortynnende midler; f.eks. dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksan, vorapaksar, warfarin),
- antidepressive midler (f.eks. amitriptylin, desipramin, fluoksetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon),
- midler mot sopp (f.eks. ketokonazol, itrakonazol),
- antihistaminer (f.eks. loratadin, feksofenadin),
- antiretrovirale midler inklusive hiv-proteasehemmere (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sakinavir, tipranavir) ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) og andre (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin og delamanid),
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. glekaprevir/pibrentasvir og simeprevir),
- angstdempende midler, buspiron,
- midler mot astma, teofyllin, salmeterol,
- atovakvon, et legemiddel mot visse typer lungebetennelse og malaria,
- buprenorfin, et legemiddel brukt til behandling av kroniske smerter,
- bupropion, et legemiddel brukt til å hjelpe deg ved røykeavvenning,
- midler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin),
- hjertemedisiner (f.eks. disopyramid, meksiletin og kalsiumkanalantagonister som amlodipin, diltiazem og nifedipin),
- immundempende midler (f.eks. cyklosporin, tacrolimus, everolimus),
- levotyrosin (brukes for å behandle problemer med skjoldbruskkjertelen)
- morfin og morfinlignende legemidler brukt til behandling av sterke smerter (f.eks. metadon, fentanyl),
- sovemedisiner (f.eks. alprazolam, zolpidem) og også midazolam gitt som injeksjon,

- beroligende midler (f.eks. haloperidol, risperidon, tioridazin),
- kolkisin, en behandling av urinsyregikt.

Det er noen legemidler som ikke kan tas sammen med Ritonavir Mylan. Disse er angitt tidligere i avsnitt 2 under «Bruk ikke Ritonavir Mylan».

Inntak av Ritonavir Mylan sammen med mat og drikke

Ritonavir Mylan tabletter skal inntas sammen med mat.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det finnes veldig mye informasjon om bruk av ritonavir (virkestoffet i Ritonavir Mylan) under graviditet. Generelt fikk gravide kvinner ritonavir som hjelpemedisin sammen med andre proteasehemmere tre måneder etter første trimester. Ritonavir økte ikke sjansen for misdannelser sammenlignet med befolkningen generelt.

Kvinner som lever med hiv anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Ritonavir Mylan kan forårsake svimmelhet. Hvis du er påvirket skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Ritonavir Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 87,75 mg natrium i hver tablett. Dette tilsvarer omtrent 4,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium for en voksen person. Snakk med legen din eller apoteket hvis du trenger fem eller flere tabletter daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker Ritonavir Mylan

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker. Legemidlet tas én eller to ganger daglig med mat.

Det er viktig at Ritonavir Mylan tabletter svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Anbefalte doser av Ritonavir Mylan:

- hvis Ritonavir Mylan brukes for å forsterke effekten av visse andre midler mot hiv er den vanlige dosen for voksne 1 til 2 tabletter en eller to ganger daglig. For ytterligere informasjon om dosering, se pakningsvedlegget for de legemidlene mot hiv som Ritonavir Mylan tas sammen med, dette gjelder også dosering for barn.
- hvis legen din har foreskrevet full dose kan startdose for voksne være 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter 12 timer senere. Dosen økes så gradvis i løpet av 14 dager, inntil du skal ta full dose som er 6 tabletter 2 ganger daglig (totalt 1200 mg daglig). Barn (2- 12 år) starter med lavere doser enn nevnt over, og dosen økes opp til maksimaldose i forhold til deres størrelse.

Legen din vil veilede deg om hvilken dosering som er den riktige for deg.

Andre former av dette legemidlet kan være mer hensiktsmessig for barn som har problemer med å svelge tabletter.

Ritonavir Mylan skal tas hver dag for å holde din hiv-infeksjon under kontroll, selv om du skulle føle deg mye bedre. Hvis en bivirkning hindrer deg i å ta Ritonavir Mylan som anbefalt, så gi straks beskjed til legen. I perioder med diaré vil legen din avgjøre om ekstra kontroller er nødvendig.

Sørg alltid for å ha tilstrekkelig Ritonavir Mylan på lager, så du ikke risikerer å gå tom. Når du er på reise eller er innlagt på sykehus, må du sørge for å ha tilstrekkelig Ritonavir Mylan, inntil du kan få en ny forsyning.

Dersom du tar for mye Ritonavir Mylan

Nummenhet, prikking eller en følelse av «prikking og stikking» kan oppstå dersom du tar for mye ritonavir. Hvis du oppdager at du har tatt mer Ritonavir Mylan enn du skulle, så kontakt straks legen din. Hvis du ikke kan komme i kontakt med legen, så kontakt legevakten.

Dersom du har glemt å ta Ritonavir Mylan

Hvis du har glemt å ta en dose, så ta den så snart du oppdager det. Hvis det snart er tid for neste dose så ta bare den. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Ritonavir Mylan

Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte med Ritonavir Mylan uten å ha snakket med legen. Å ta Ritonavir Mylan slik legen har forskrevet bør gi deg den beste sjansen for å utsette resistens mot legemidlene.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Når ritonavir brukes sammen med andre antiretrovirale midler, vil bivirkningene av ritonavir også være avhengig av disse legemidlene. Derfor er det veldig viktig at du leser bivirkningsavsnittet i pakningsvedlegget til disse legemidlene nøye.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- smerter i øvre eller nedre del av magen
- oppkast
- diaré (kan være alvorlig)
- kvalme
- rødming, varmfølelse
- hodepine
- svimmelhet
- smerter i svelget
- hoste
- urolig mage eller fordøyelsesproblemer
- følelse av prikking eller nummenhet i hendene, føttene eller rundt leppene og munnen
- føle seg svak eller trøtt
- dårlig smak i munnen
- skade på nervene som kan forårsake svakhet og smerter
- kløe
- utslett
- leddsmerter og ryggmerter

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- allergiske reaksjoner inkludert hudutslett (kanskje rød, oppsvulmet, kløende), alvorlig hevelse i huden eller andre vev
- søvnløshet (insomni)
- uro
- forhøyet kolesterol
- forhøyede triglyserider
- urinsyregikt
- mageblødning
- betennelse i leveren og gulfarging av huden eller det hvite i øynene
- økt vannlating
- redusert nyrefunksjon
- krampeanfoll
- lavt nivå av blodplater
- tørste (uttørring)
- unormalt kraftig menstruasjon
- luft i magen (flatulens)
- appetittløshet
- munnsår
- muskelverk (smerter), ømhet eller svakhet
- feber
- vektreduksjon
- resultater fra laboratorieundersøkelser: endringer i resultater fra blodprøver (som blodsammensetning og antall blodlegemer)
- forvirring
- konsentrasjonsproblemer
- besvimelse
- uklart syn
- hevelse i hender og føtter
- høyt blodtrykk
- lavt blodtrykk og følelse av å besvime når man reiser seg
- kalde hender og føtter
- akne

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- hjerteinfarkt
- diabetes
- nyresvikt

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- alvorlig og livstruende hudreaksjoner inklusive blemmer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylakse)
- høye blodsukkerverdier

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- nyrestein

Snakk med legen din hvis du føler kvalm, kaster opp eller har magesmerter, da dette kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen. Snakk også med legen din hvis du opplever leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og vansker med å gå. Dette kan være symptomer på osteonekrose. Se også avsnitt 2 **Hva du må ta hensyn til før du eller barnet ditt bruker Ritonavir Mylan.**

Hos mennesker med hemofili A og B er det meldt tilfeller av økt blødningstendens under behandling med proteasehemmere. Skulle dette skje deg, må du øyeblikkelig kontakte lege.

Unormale leverfunksjonsprøver, hepatitt (betennelse i lever) og i sjeldne tilfeller gulsott har blitt rapportert hos pasienter som tar ritonavir. Noen av disse hadde andre sykdommer eller tok andre medisiner. Personer som allerede har en leversykdom eller hepatitt kan oppleve en forverring av tilstanden.

Det er rapportert smerter eller ømhet i musklene, samt muskelsvakhet, især ved samtidig bruk av kolesterolsenkende medikamenter og antiretroviral kombinasjonsbehandling med proteasehemmere og nukleosidanaloger. Muskellidelsene har i sjeldne tilfeller vært alvorlige (rbdomyolyse). Ved tilfeller

av uforklarlig eller vedvarende smerter eller ømhet i musklene, muskelsvekkelse eller kramper, slutt med legemidlet og kontakt lege så snart som mulig eller kontakt legevakten.

Informér legen din så snart som mulig hvis du opplever symptomer på en allergisk reaksjon slik som utslett, elveblest eller pusteproblemer etter å ha brukt Ritonavir Mylan.

Kontakt lege, apotek, legevakten eller sykehus dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ritonavir Mylan

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen på etiketten på boksen eller esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

For HDPE flaske: Brukes innen 45 dager etter anbrudd.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ritonavir Mylan

- Virkestoff er ritonavir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.
- Andre innholdsstoffer er: kopovidon, sorbitanlaurat, kolloidal vannfri silika, natriumklorid og natriumstearylfumarat (se punkt 2 'Ritonavir Mylan inneholder natrium').
- Tablettedrasjeringen består av hypromellose, titandioksid (E 171), makrogoler, hydroksypropylcellulose, talkum, gul jernoksid (E 172), kolloidal vannfri silika og polysorbat 80.

Hvordan Ritonavir Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Ritonavir Mylan filmdrasjerte tabletter er gule, kapselformede, bikonvekse, skråkantet og preget med «M163» på en side og blanke på den andre siden.

Ritonavir Mylan filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i plastbokser med skrulokk og aluminium forsegling (sealing liner wads), som inneholder 30, 90 eller 100 tabletter, og i flerpakninger med 90 tabletter (3 bokser som hver inneholder 30 tabletter). Flaskene inneholder også et tørkemiddel. Ikke spis tørkemiddelet.

Finnes også i blisterpakning med 30 og 90 tabletter samt i perforert endoseblisterpakninger med 30 x 1 og 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Viatrix SIA
Tel: + 371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.