

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 87,75 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gul, kapselformet, bikonveks, filmovertrukket tablet med facetslebet kant, ca. 19,1 mm x 10,2 mm, præget med "M163" på den ene side, den anden side er uden prægning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Ritonavir er indiceret sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-inficerede patienter (voksne og børn i alderen 2 år og ældre).

### 4.2 Dosering og administration

Ritonavir Mylan skal ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

*Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker*

Når ritonavir bruges som farmakokinetisk forstærker sammen med andre proteasehæmmere, skal det ske under hensyntagen til produktresuméet for den pågældende farmakokinetiske forstærker.

Følgende hiv-1-proteasehæmmere er godkendt til brug med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker ved de angivne doser.

#### *Voksne*

600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

300 mg atazanavir en gang dagligt med 100 mg ritonavir en gang dagligt.

700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Lopinavir formuleret sammen med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.

1.000 mg saquinavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt hos patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne patienter).

Hos ART-naive patienter påbegyndes behandlingen med saquinavir 500 mg to gange dagligt og ritonavir 100 mg to gange dagligt i de første 7 dage og derefter 1.000 mg saquinavir to gange dagligt og 100 mg ritonavir to gange dagligt.

500 mg tipranavir to gange dagligt med 200 mg ritonavir to gange dagligt (tipranavir med ritonavir bør ikke bruges til behandlingsnaive patienter).

Darunavir 600 mg to gange dagligt med ritonavir 100 mg to gange dagligt til ART-erfarne patienter. Darunavir 800 mg én gang dagligt med ritonavir 100 mg én gang dagligt kan bruges til nogle ART-erfarne patienter. Se produktresumé for darunavir for yderligere information om én gang daglig dosering hos ART-erfarne patienter. Darunavir 800 mg en gang dagligt med ritonavir 100 mg en gang dagligt til ART-naive patienter.

#### *Pædiatrisk population*

Ritonavir anbefales til børn i alderen 2 år og derover. For yderligere dosis anbefalinger henvises til produktinformationen for andre proteasehæmmere godkendt til indgivelse sammen med ritonavir.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Da ritonavir primært metaboliseres i leveren, kan ritonavir være egnet til anvendelse med forsigtighed som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nyreinsufficiens alt efter, hvilken proteasehæmmer det konkret gives sammen med. Eftersom den renale *clearance* af ritonavir er minimal, forventes der dog ikke noget fald i kroppens samlede *clearance* hos patienter med nedsat nyrefunktion. For konkrete oplysninger om dosering til patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir.

##### *Nedsat leverfunktion*

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker til patienter med dekompenseret leversygdom (se pkt. 4.3). Da der ikke er udført farmakokinetiske studier med patienter med stabil alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) uden dekomensation, bør der udvises forsigtighed, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, da der kan forekomme forhøjede niveauer af den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir. Konkrete anbefalinger vedrørende brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nedsat leverfunktion afhænger af den proteasehæmmer, det gives sammen med. Produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, bør gennemgås med hensyn til konkrete oplysninger om dosering til denne patientgruppe.

#### *Ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel*

##### *Voksne*

Den anbefalede dosis ritonavir er 600 mg (6 tabletter) to gange dagligt (i alt 1.200 mg pr. dag) oralt.

Gradvis dosisforøgelse af ritonavir i behandlingens begyndelse kan medvirke til at øge tolerancen. Behandling bør indledes med 300 mg (3 tabletter) to gange dagligt i en periode på 3 dage og øges gradvist med 100 mg (1 tablet) to gange dagligt op til 600 mg to gange dagligt over en periode på højst 14 dage. Patienter bør i 3 dage gives en dosis på 300 mg to gange dagligt.

##### *Pædiatrisk population (2 år og ældre)*

Den anbefalede dosis ritonavir til børn er 350 mg/m<sup>2</sup> oralt to gange dagligt og bør ikke overstige 600 mg to gange dagligt. Ritonavir bør påbegyndes med 250 mg/m<sup>2</sup> og øges med 2 til 3 dages mellemrum med 50 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt.

Andre lægemiddelformuleringer/styrker kan være mere hensigtsmæssige med hensyn til administration til denne population.

Til ældre børn er det muligt at udskifte den orale vedligeholdelsesdosis af andre lægemiddelformuleringer med tabletter.

**Tabel 1. Dosiskonvertering fra pulver til oral suspension til tabletter hos børn**

Dosis af pulver til oral suspension	Tabletdosis
175 mg (2,2 ml) to gange dagligt	200 mg morgen og 200 mg aften
350 mg (4,4 ml) to gange dagligt	400 mg morgen og 300 mg aften
437,5 mg (5,5 ml) to gange dagligt	500 mg morgen og 400 mg aften
525 mg (6,6 ml) to gange dagligt	500 mg morgen og 500 mg aften

Ritonavir bør ikke anvendes til børn under 2 år pga. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Farmakokinetiske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen specifikke data for denne patientgruppe, og der kan derfor ikke gives konkrete anbefalinger vedrørende dosis. Den renale *clearance* af ritonavir er minimal. Derfor forventes der ikke noget fald i kroppens samlede *clearance* hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da ritonavir i høj grad er proteinbundet, er det usandsynligt, at der vil ske nogen væsentlig udskillelse af ritonavir ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

#### *Nedsat leverfunktion*

Ritonavir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Farmakokinetiske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ritonavir må ikke gives til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Ritonavirs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Ritonavir Mylan filmovertrukne tabletter administreres oralt og bør indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Ritonavir Mylan filmovertrukne tabletter skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, skal produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer konsulteres med hensyn til kontraindikationer.

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel til patienter med dekomenseret leversygdom.

*In vitro*- og *in vivo*-studier har vist, at ritonavir er en potent hæmmer af CYP3A- og CYP2D6-medierede biotransformationer. Anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret, når de anvendes sammen med ritonavir. Medmindre andet er angivet, er kontraindikationen baseret på ritonavirs evne til at hæmme metabolismen af det samtidigt indgivne lægemiddel, hvilket medfører øget eksponering over for det samtidigt indgivne lægemiddel samt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Ritonavirs enzymforstærkende effekt kan være dosisafhængig. For nogle lægemidler kan kontraindikationer være mere relevante, når ritonavir anvendes som antiretroviralt lægemiddel end, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker (f.eks. rifabutin og voriconazol):

**Tabel 2. Lægemidler, der er kontraindicerede til anvendelse med ritonavir**

Lægemiddelklasse	Lægemiddel i klassen	Rationale
<b>Forhøjet eller nedsat koncentration af samtidigt indgivet lægemiddel</b>		
$\alpha_1$ -adrenerge antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension (se pkt. 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxicam, propoxyphen	Forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam og propoxyphen. Derved øges risikoen for alvorlig respiratorisk depression eller hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger ved disse midler.
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin, som kan øge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
Cancerlægemidler	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, der kan øge muligheden for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, herunder hepatotoksitet (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Forhøjede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved initiering af behandling og i perioden med dosistitrering (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin. Derved øges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger ved disse midler.
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre og ritonavir.
Antimykotika	Voriconazol	Samtidig anvendelse af ritonavir (400 mg to gange dagligt eller mere) og voriconazol er kontraindiceret på grund af nedsættelse af plasmakoncentrationerne af voriconazol og muligvis tab af effekt (se pkt. 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfanadin. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Midler mod urinsyreigt	Colchicin	Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antimykobakterielle lægemidler	Rifabutin	Samtidig anvendelse af ritonavir (500 mg to gange dagligt doseret som antiretroviralt lægemiddel og rifabutin er kontraindiceret på grund af en stigning i rifabutin-serumkoncentrationer og risiko for bivirkninger, herunder uveitis (se pkt. 4.4). Anbefalinger vedrørende anvendelse af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker i kombination med rifabutin er angivet i pkt. 4.5.

Lægemiddelklasse	Lægemiddel i klassen	Rationale
Antipsykotika/neuroleptika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan øge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Clozapin, pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin og pimozid. Derved øges risikoen for alvorlige hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger ved disse midler.
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Ergotderivater	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ergotderivater, som medfører akut toksisk ergotisme, herunder vasospasmer og iskæmi.
Peristaltikfremmende middel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler.
Lipid-modificerende agenter HMG-CoA- reduktasehæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin; Derved øges risikoen for myopati inklusive rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglyceridtransfersprotein- inhibitor (MTTP)	Lomitapid	Øgede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).
PDE5-hæmmer	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiceret, når det anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Derved øges den potentielle risiko for sildenafil-associerede bivirkninger (inklusive hypotension og synkope). Se pkt. 4.4 og 4.5 vedrørende samtidig indgift af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
Sedativa/hypnotika	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam og triazolam. Derved øges risikoen for alvorlig sedation og respirationsdepression forårsaget af disse midler. For advarsler vedrørende parenteral administreret midazolam se pkt. 4.5.
<b>Formindsket koncentration af ritonavir</b>		
Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ), på grund af risikoen for nedsatte plasmakoncentrationer og nedsat klinisk virkning af ritonavir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ritonavir helbreder hverken hiv-1-infektion eller AIDS. Patienter, der får ritonavir eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer til hiv-1-infektion.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker med andre proteasehæmmere, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for netop den proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres.

## Ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller farmakokinetisk forstærker

### *Patienter med kronisk diarré eller malabsorption*

Supplerende overvågning anbefales i tilfælde af diarré. Den relativt hyppige forekomst af diarré under ritonavirbehandling kan hæmme optagelsen og virkningen (på grund af nedsat *compliance*) af ritonavir eller andre samtidigt administrerede lægemidler. Alvorlig, vedvarende opkastning og/eller diarré associeret med ritonavir kan også påvirke nyrefunktionen. Det anbefales at kontrollere nyrefunktionen hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### *Hæmofili*

Der er rapporteret øget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, som er behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev i tillæg givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var blevet seponeret. En kausal relation formodes, men virkningsmekanismen ikke er blevet klarlagt. Hæmofilipatienter skal derfor være opmærksomme på muligheden for øget blødningsrisiko.

### *Vægt og metaboliske parametre*

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relationen mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### *Pankreatit*

Pankreatit bør overvejes, hvis der optræder kliniske symptomer (kvalme, opkastning, mavesmerter) eller unormale laboratorieværdier (f.eks. forhøjede serumlipase- eller amylaseværdier), som kan tyde på pankreatit. Patienter med disse tegn eller symptomer bør vurderes, og behandlingen med ritonavir bør seponeres, hvis diagnosen pankreatit stilles (se pkt. 4.8).

### *Immunreaktiveringssyndrom syndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jiroveci* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (f.eks. Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunreaktivering. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

### *Lever sygdom*

Ritonavir bør ikke gives til patienter med dekompenseret leversygdom (se pkt. 4.2.). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse lægemidler konsulteres.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, har en øget forekomst af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

### *Nyresygdom*

Eftersom ritonavirs renale *clearance* er minimal, forventes der ikke noget fald i den totale *clearance* hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.2).

Der er rapporteret om nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og påvirkning af proksimale tubuli (inklusive Fanconi syndrom) ved klinisk brug af tenofoviridisoproxil-fumerat (se pkt. 4.8).

### *Osteonekrose*

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### *Forlængelse af PR-intervallet*

Hos nogle raske voksne individer har ritonavir vist sig at forårsage beskedent asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok hos patienter, der får ritonavir og har underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser samt hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (f.eks. verapamil eller atazanavir). Ritonavir bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

### Interaktion med andre lægemidler

#### *Ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel*

Der skal tages hensyn til følgende advarsler og forsigtighedsregler, når ritonavir anvendes som antiretroviralt lægemiddel. Det kan ikke forudsættes, at følgende advarsler og forsigtighedsregler også gælder, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker ved niveauet 100 mg og 200 mg. Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for den pågældende proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal pkt. 4.4 i produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres for at afgøre, om nedenstående oplysninger er gældende.

#### *PDE5-hæmmere*

Ordnation af sildenafil eller tadalafil til behandling af erektil dysfunktion til patienter, som er i behandling med ritonavir, bør ske med særlig forsigtighed. Samtidig administration af ritonavir og disse lægemidler forventes at øge koncentrationen af PDE5-hæmmer betydeligt og kan resultere i relaterede bivirkninger, f.eks. hypotension og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Administration af avanafil eller vardenafil sammen med ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

#### *HMG-CoA-reduktasehæmmere*

Metaboliseringen af HMG-CoA-reduktasehæmmerne simvastatin og lovastatin er i høj grad afhængig af CYP3A. Samtidig anvendelse af ritonavir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse. Der skal også udvises forsigtighed, og mindskede doser skal overvejes, hvis ritonavir anvendes samtidig med atorvastatin, som i mindre udstrækning metaboliseres af CYP3A. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt men kan være resultatet af transporterhæmning. De laveste doser af atorvastatin eller rosuvastatin skal administreres, når de bruges sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt lægemiddel. Metabolismen af pravastatin og fluvastatin er ikke afhængig af CYP3A, og der forventes ikke interaktioner med ritonavir. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).



### *Colchicin*

Der er rapporteret om livstruende og dødelige interaktioner hos patienter behandlet med colchicin og potente CYP3A-hæmmere som f.eks. ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

### *Digoxin*

Ordination af ritonavir til patienter i behandling med digoxin bør ske med særlig forsigtighed, da samtidig indgift af ritonavir og digoxin forventes at øge digoxinkoncentrationerne. De øgede digoxinkoncentrationer kan mindskes med tiden (se pkt. 4.5).

Hos patienter, som allerede tager digoxin, når behandling med ritonavir påbegyndes, bør digoxindosis reduceres til halvdelen af patientens normale dosis, og patienterne bør følges tættere end normalt i adskillige uger efter påbegyndelse af samtidig indgift af ritonavir og digoxin.

Hos patienter, der allerede tager ritonavir, når behandling med digoxin påbegyndes, bør digoxin introduceres mere gradvist end normalt. Digoxinkoncentrationerne bør overvåges mere intensivt end normalt i denne periode, med dosisjusteringer efter behov, baseret på kliniske og elektrokardiografiske resultater og fundne digoxinkoncentrationer.

### *Ethinylestradiol*

Barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler bør overvejes, når ritonavir indgives ved terapeutiske eller lave doser, da ritonavir sandsynligvis vil nedsætte virkningen og ændre den uterine blødningsprofil ved indgift sammen med estradiol-holdige antikonceptionsmidler.

### *Glukokortikoider*

Samtidig anvendelse af ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

### *Trazodon*

Ordination af ritonavir til patienter, der er i behandling med trazodon, bør ske med særlig forsigtighed. Trazodon er et CYP3A4-substrat, og samtidig indgift af ritonavir forventes at øge trazodonkoncentrationerne. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er observeret i interaktionsstudier med enkelt-doser med raske, frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.5).

### *Rivaroxaban*

Det anbefales ikke at bruge ritonavir til patienter, som får rivaroxaban, på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

### *Riociguat*

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i riociguat-eksponering (se pkt. 4.5).

### *Vorapaxar*

Samtidig anvendelse af ritonavir anbefales ikke på grund af potential stigning i vorapaxar-eksponering (se pkt. 4.5).

### *Bedaquilin*

Potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. proteasehæmmere, kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitorering af transaminaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

### *Delamanid*

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanid-metabolitten, hvilket er associeret med QTc-forlængelse. Hvis samtidig

administration af delamanid og ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

#### *Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker*

Interaktionsprofilen for hiv-proteasehæmmere ved samtidig administration af lave doser af ritonavir afhænger af den pågældende samtidigt indgivne proteasehæmmer.

For en beskrivelse af de mekanismer og potentielle mekanismer, der bidrager til proteasehæmmernes interaktionsprofil henvises til pkt. 4.5. Se også produktresuméet for den konkrete boostede proteasehæmmer.

#### *Saquinavir*

Højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt bør ikke anvendes. Højere doser af ritonavir har vist sig at være forbundet med en øget forekomst af bivirkninger. Samtidig administration af saquinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, hovedsagelig diabetisk ketoacidose og leversygdomme, især hos patienter med en allerede eksisterende leversygdom.

Saquinavir/ritonavir bør ikke gives sammen med rifampicin på grund af risikoen for alvorlig levertoksicitet (viser sig ved forhøjede leveraminotransferaser), hvis de tre lægemidler gives sammen (se pkt. 4.5).

#### *Tipranavir*

Samtidig administration af tipranavir og 200 mg ritonavir er blevet associeret med rapporterede tilfælde af klinisk hepatitis og hepatisk dekomensation, herunder dødsfald. Der er grund til særlig bevågenhed hos patienter, der samtidig er inficeret med kronisk hepatitis B eller hepatitis C, da disse patienter har en øget risiko for levertoksicitet.

Lavere doser af ritonavir end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes, da de kan ændre virkningsprofilen for kombinationen.

#### *Fosamprenavir*

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af fosamprenavir og ritonavir ved højere doser end 100 mg to gange dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for kombinationen og anbefales derfor ikke.

#### *Atazanavir*

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig administration af atazanavir og ritonavir ved højere doser end 100 mg en gang dagligt. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for atazanavir (hjertepåvirkning, hyperbilirubinæmi) og anbefales derfor ikke. Kun når atazanavir med ritonavir administreres sammen med efavirenz, kan en dosisøgning af ritonavir til 200 mg en gang dagligt overvejes. Tæt klinisk overvågning er berettiget. Se produktresuméet for atazanavir for yderligere detaljer.

#### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 87,75 mg natrium pr. tablet, svarende til 4,4 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 53 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag af natrium.

Ritonavir anses for at have et højt indhold af natrium. Der skal især tages højde for dette hos patienter, som er på saltfattig diæt.

## 4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel

Ritonavir har stor affinitet til flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer og kan hæmme oxidation i følgende aftagende rækkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administration af ritonavir og lægemidler, som hovedsagelig metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel, hvilket kan forstærke eller forlænge dets terapeutiske virkning og bivirkninger. For udvalgte lægemidler (f.eks. alprazolam) kan ritonavirs hæmmende effekt på CYP3A4 aftage med tiden. Ritonavir har også stor affinitet til P-glykoprotein og kan hæmme dette transportprotein. Ritonavirs hæmmende effekt (med eller uden proteasehæmmere) på P-gp aktiviteten kan aftage med tiden (f.eks. digoxin og fexofenadin – se tabel ”Ritonavirs virkning på ikke-antiretrovirale lægemidler” nedenfor). Ritonavir kan fremkalde glukuronidation og oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og derved øge biotransformationen af nogle lægemidler, som metaboliseres af disse veje. Dette kan resultere i formindsket systemisk eksponering til sådanne lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Vigtig information vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker findes også i produktresuméerne for den samtidigt administrerede proteasehæmmer.

### Lægemidler som påvirker serumkoncentrationen af ritonavir

Serumkoncentrationer af ritonavir kan påvirkes ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes perikons induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer. Naturlægemidler, som indeholder perikon, må derfor ikke anvendes i kombination med ritonavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal perikon seponeres og virusniveauet om muligt kontrolleres. Ritonavir-koncentrationen kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at justere ritonavirdosis. Den inducerende effekt kan vare i mindst 2 uger efter seponeringen af behandlingen med perikon (se pkt. 4.3).

Serumkoncentrationen af ritonavir kan påvirkes ved samtidig administration af visse lægemidler (f.eks. delavirdin, efavirenz, phenytoin og rifampicin). Disse interaktioner er opført i lægemiddelinteraktionstabellen nedenfor.

### Lægemidler, der påvirkes af ritonavir

Interaktioner mellem ritonavir og proteasehæmmere, antiretrovirale stoffer på nær proteasehæmmere og andre ikke-antiretrovirale lægemidler er opført i listen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

**Tabel 3. Lægemiddelinteraktioner – ritonavir og proteasehæmmere**

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C <sub>min</sub>
Amprenavir	600 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	↑ 5 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir som resultat af CYP3A4-hæmning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden og virkningen ved 600 mg amprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. Ritonavir oral opløsning bør ikke indgives sammen med amprenavir oral opløsning til børn på grund af risikoen for toksicitet forårsaget af hjælpestofferne i de to formuleringer. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for amprenavir.					

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C <sub>min</sub>
Atazanavir	300 mg hver 24. time	100 mg hver 24. time	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11 gange
			Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 2 gange	↑ 3-7 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af atazanavir som resultat af CYP3A4-hæmning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden og virkningen ved 300 mg atazanavir én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt til behandlingserfarne patienter. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for atazanavir.					
Darunavir	600 mg, enkeltdosis	100 mg hver 12. Time	Darunavir	↑ 14 gange	
Ritonavir øger serumniveauerne af darunavir som resultat af CYP3A-hæmning. Darunavir skal gives sammen med ritonavir for at sikre dets terapeutiske effekt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med darunavir. For yderligere information, se produktresuméet for darunavir.					
Fosamprenavir	700 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Amprenavir	↑ 2,4 gange	↑ 11 gange
Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat af CYP3A4-hæmning. Fosamprenavir skal indgives sammen med ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden og virkningen ved 700 mg fosamprenavir to gange dagligt med 100 mg ritonavir to gange dagligt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange dagligt sammen med fosamprenavir. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for fosamprenavir.					
Indinavir	800 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 mg hver 12. time	400 mg hver 12. time	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ 4 gange
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir øger serumniveauerne af indinavir som resultat af CYP3A4-hæmning. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt. I tilfælde af samtidig indgift af ritonavir (100 mg to gange dagligt) og indinavir (800 mg to gange dagligt) er der grund til forsigtighed, da risikoen for nephrolithiasis kan øges.					
Nelfinavir	1.250 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Nelfinavir	↑20 til 39 %	ND
	750 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir øger serumniveauerne af nelfinavir som resultat af f CYP3A4-hæmning. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange dagligt.					

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C <sub>min</sub>
Saquinavir	1.000 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Saquinavir <sup>4</sup>	↑ 15 gange	↑ 5 gange
	400 mg hver 12. time	400 mg hver 12. time	Ritonavir Saquinavir <sup>4</sup>	↔ ↑ 17-gange	↔ ND
Ritonavir øger serumniveauerne af saquinavir som resultat af CYP3A4- hæmning. Saquinavir bør kun indgives i kombination med ritonavir. 100 mg ritonavir to gange dagligt sammen med 1.000 mg saquinavir to gange dagligt medfører systemisk saquinavireksponering i løbet af 24 timer, som svarer til eller er større end den, der opnås med 1.200 mg saquinavir tre gange dagligt uden ritonavir.					
I et klinisk studie med raske frivillige blev interaktion mellem rifampicin 600 mg en gang dagligt og saquinavir 1.000 mg med ritonavir 100 mg to gange dagligt undersøgt. I studier blev der set alvorlig hepatocellulær toxicitet med forhøjede amonitransferaser på op til > 20-gange den øvre normale grænse efter 1 til 5 dages samtidig administration. På grund af risikoen for alvorlig levertoksicitet, bør saquinavir/ritonavir ikke gives sammen med rifampicin.					
For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for saquinavir.					
Tipranavir	500 mg hver 12. time	200 mg hver 12. time	Tipranavir	↑ 11 gange	↑ 29 gange
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir øger serumniveauet af tipranavir som resultat af CYP3A-hæmning. Tipranavir skal indgives sammen med en lav dosis ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Doser af ritonavir på mindre end 200 mg to gange dagligt bør ikke anvendes sammen med tipranavir, da de kan ændre virkningen af kombinationen. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for tipranavir.					
ND: Ikke fastsat.					
<sup>1</sup> . Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 400 mg atazanavir alene én gang dagligt.					
<sup>2</sup> . Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 1.200 mg amprenavir alene to gange dagligt.					
<sup>3</sup> . Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 800 mg indinavir alene tre gange dagligt.					
<sup>4</sup> . Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 600 mg saquinavir alene tre gange dagligt.					

**Tabel 4. Lægemiddelinteraktioner – ritonavir og antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere**

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C <sub>min</sub>
Didanosin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. time 2 t senere	Didanosin	↓ 13 %	↔
			Da det anbefales, at ritonavir indtages sammen med et måltid, og didanosin bør indtages på tom mave, bør intervallet mellem doseringerne være 2,5 time. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.		
Delavirdin	400 mg hver 8. time	600 mg hver 12. time	Delavirdin <sup>1</sup>	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
På baggrund af en sammenligning med historiske data synes delavirdins farmakokinetik ikke at være påvirket af ritonavir. Når ritonavir anvendes i kombination med delavirdin, kan dosisreduktion af ritonavir overvejes.					

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Vurderet lægemiddel	AUC	C <sub>min</sub>
Efavirenz	600 mg hver 24. time	500 mg hver 12. time	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
En højere frekvens af bivirkninger (f.eks. svimmelhed, kvalme, paræstesi) og unormale laboratorieværdier (forhøjede leverenzymmer) er observeret ved samtidig indgift af efavirenz og ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel.					
Maraviroc	100 mg hver 12. time	100 mg hver 12. time	Maraviroc	↑161%	↑28%
Ritonavir øger serumniveauerne af maraviroc som resultat af CYP3A-hæmning. Maraviroc kan gives sammen med ritonavir for at øge eksponeringen for maraviroc. For yderligere information henvises til produktresuméet for maraviroc.					
Nevirapin	200 mg hver 12. time	600 mg hver 12. time	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Samtidig indgift af ritonavir og nevirapin fører ikke til klinisk relevante ændringer i hverken nevirapins eller ritonavirs farmakokinetik.					
Raltegravir	400 mg enkeltdosis	100 mg hver 12. time	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1%
Samtidig administration af ritonavir og raltegravir resulterer i en mindre reduktion i raltegravir-koncentrationen					
Zidovudin	200 mg hver 8. time	300 mg hver 6. time	Zidovudin	↓ 25 %	ND
Ritonavir kan fremkalde glukuronidation af zidovudin, hvilket medfører let nedsatte niveauer af zidovudin. Dosisændring skulle ikke være nødvendig.					
ND: Ikke fastsat.					
1. Baseret på en parallelgruppesammenligning.					

**Tabel 5. Ritonavirs virkning på samtidigt administrerede ikke-antiretrovirale lægemidler**

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>α<sub>1</sub>-adrenerge antagonister</b>				
Alfuzosin			Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af alfuzosin og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).	
<b>Amfetaminderivater</b>				
Amfetamin			Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakoncentrationerne af amfetamin og dets derivater. Nøjagtig overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).	

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>Analgetika</b>				
Buprenorphin	16 mg hver 24. time	100 mg hver 12. time	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin Glukuronidmetaboliter			↑ 33%	↑ 108%
			↔	↔
Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter. Tilpasning af buprenorphins eller ritonavirs dosis er derfor muligvis unødvendig, når disse doseres sammen. Når ritonavir bruges i kombination med en anden proteasehæmmer og buprenorphin, skal produktresuméet for den protease-hæmmer, som administreres samtidigt, ses igennem for specifik information om dosering.				
Pethidin, piroxicam, propoxyphen	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, piroxicam, og propoxyphen og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af fentanyl. Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger (inklusive respirationsdepression) anbefales, når fentanyl administreres sammen med ritonavir.			
Methadon <sup>1</sup>	5 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time,	↓ 36%	↓ 38%
En øget methadondosis kan være nødvendig, når methadon indgives sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.				
Morphin	Morphinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukurodination forårsaget af samtidigt indgivet ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker.			
<b>Midler mod angina pectoris</b>				
Ranolazin	På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).			
<b>Antiarytmika</b>				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon og kinidin og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
Digoxin	0,5 mg enkeltdosis, i.v.	300, enkeltdosis	↑ 86 %	ND
	0,4 mg enkeltdosis, oralt	200, 13 dage	↑ 22 %	↔
Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-glykoprotein frembragt af digoxinudstrømning forårsaget af ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker. De øgede digoxinkoncentrationer, der er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, vil muligvis aftage med tiden, efterhånden som induktionen udvikles (se pkt. 4.4).				

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>Midler mod astma</b>				
Theophyllin <sup>1</sup>	3 mg/kg hver 8. time	500 mg hver 12. time	↓ 43 %	↓ 32 %
Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved samtidig administration med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2.				
<b>Midler mod cancer og kinasehæmmere</b>				
Afatinib	20 mg, enkelt-dosis	200 hver 12. time/1 time før	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelt-dosis	200 hver 12. time/ samtidig administration	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelt-dosis	200 hver 12. time/6 timer efter	↑ 11%	↑ 5%
Serumkoncentrationen kan øges på grund af Brystcancer-resistensprotein (BCRP) og ritonavirs akutte hæmning af P-gp. Stigningen i AUC og C <sub>max</sub> afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib sammen med ritonavir (se produktresuméet for afatinib). Der skal monitoreres for afatinib-relaterede bivirkninger.				
Abemaciclib	Serumkoncentrationer kan øges, da ritonavir inhiberer CYP3A4.			
Co-administration af abemaciclib and ritonavir bør undgås. Hvis en sådan co-administration vurderes at være uundgåelig, henvises der til abemaciclib SmPC for anbefalinger om dosisjustering. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.				
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan serumkoncentrationen øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald.			
Ceritinib	Samtidig brug af ritonavir med apalutamid anbefales ikke. Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib sammen med ritonavir. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinib-relaterede bivirkninger.			
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger			
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.			
Fostamatinib	Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.			



Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
Ibrutinib	Serumkoncentrationer af ibrutinib kan være forøgede grundet CYP3A-inhibition fra ritonavir, medførende øget risiko for tumorlysesyndrom. Co-administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Hvis fordelingen vurderes at vægte tungere end risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal ibrutinib-dosis reduceres til 140 mg, og patienten skal monitoreres tæt for toksicitet.			
Neratinib	Serumkoncentrationer kan øges, da ritonavir inhiberer CYP3A4.			
Venetoclax	<p>Samtidig anvendelse af neratinib og ritonavir kontraindiceres på grund af alvorlige og/eller livstruende potentielle reaktioner, herunder hepatotoksicitet (se pkt. 4.3).</p> <p>Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket kan medføre en øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og i titreringsfasen (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax).</p> <p>Hos patienter, der har gennemført titreringsfasen og får en fast daglig dosis venetoclax, skal dosis af venetoclax reduceres med mindst 75%, når det anvendes sammen med potente CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for dosisvejledning).</p>			
<b>Antikoagulantia</b>				
Rivaroxaban	10, enkelt-dosis	600 hver 12. time	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaxar	Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasma-niveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor anbefales brug af ritonavir ikke til patienter, som får rivaroxaban.			
Warfarin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A. Samtidig administration af vorapaxar og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og produktresuméet for vorapaxar).			
S-Warfarin	5 mg, enkelt-	400 mg hver 12. time	↑ 9 %	↓ 9 %
R-Warfarin	dosis		↓ 33 %	↔
Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig administration af ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulationsparametre ved samtidig indgift af warfarin og ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker.				
<b>Antiepileptika/antikonvulsiva</b>				
Carbamazepin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af carbamazepin. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når carbamazepin indgives sammen med ritonavir			
Divalproex, lamotrigin, phenytoin	Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel fremkalder oxidation via CYP2C9 og glukuronidation og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvulsiva. Nøje overvågning af serumniveau og terapeutiske virkning anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. Phenytoin kan sænke plasmakoncentrationen af ritonavir.			

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>Antidepressiva</b>				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge koncentrationerne af imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4).			
Desipramin	100 mg, enkelt-dosis, oral	500 mg hver 12. time	↑ 145 %	↑ 22 %
	AUC og C <sub>max</sub> af 2-hydroxymetabolitten blev nedsat med henholdsvis 15 og 67 %. Det anbefales at nedsætte dosis af desipramin, når det indgives sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel.			
Trazodon	50 mg, enkelt-dosis	200 mg hver 12. time	↑ 2,4 gange	↑ 34 %
	En øget forekomst af trazodon-relaterede bivirkninger er registreret ved indgift sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker. Hvis trazodon anvendes samtidig med ritonavir, bør kombinationen gives med forsigtighed, således at behandling med trazodon initieres med laveste dosis og med overvågning af klinisk respons og tolerabilitet.			
<b>Midler mod urinsyreigt</b>				
Colchicin	Koncentrationen af colchicin forventes at stige ved samtidig administration af ritonavir. Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hæmning) hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Se produktresuméet for colchicin.			
<b>Antihistaminer</b>				
Astemizol, terfenadin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af astemizol og terfenadin og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir kan ændre P-glykoprotein fremkaldt fexofenadin efflux, når det doseres som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af fexofenadin. Den forhøjede fexofenadinkoncentration vil muligvis aftage med tiden efterhånden som der fremkaldes induktion.			
Loratadin	Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af loratadin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når loratadin indgives sammen med ritonavir.			
<b>Midler mod infektion</b>				
Fusidinsyre	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i øget plasmakoncentration af både fusidinsyre og af ritonavir og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
Rifabutin <sup>1</sup>	150 mg dagligt	500 mg hver 12. time	↑ 4 gange	↑ 2,5 gange
25-O-desacetyl-rifabutin metabolit			↑ 38 gange	↑ 16 gange

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
	På grund af den store stigning i AUC for rifabutin er samtidig anvendelse af rifabutin og ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3). En nedsættelse af dosis af rifabutin til 150 mg 3 gange pr. uge kan være indiceret for udvalgte proteasehæmmere, når disse indgives sammen med ritonavir som farmakokinetisk forstærker. Produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer bør konsulteres med hensyn til konkrete anbefalinger. Den officielle vejledning vedrørende den hensigtsmæssige behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter bør tages i betragtning.			
Rifampicin	Selvom rifampicin kan inducere ritonavirs metabolisme, tyder begrænsede data på, at høje doser ritonavir (600 mg to gange dagligt) administreret med rifampicin kun har en lille inducerende effekt (ved siden af ritonavirs egen) og ikke har nogen klinisk relevant virkning på ritonavir-niveauer i højdosis behandling med ritonavir. Ritonavirs virkning på rifampicin kendes ikke.			
Voriconazol	200 mg hver 12 time	400 mg hver 12 time	↓ 82%	↓ 66%
	200 mg hver 12 time	200 mg hver 12 time	↓ 39%	↓ 24%
	Samtidig anvendelse af ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel og voriconazol er <b>kontraindiceret</b> på grund af reducerede voriconazol-koncentration (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af voriconazol og ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger brugen af voriconazol.			
Atovaquon	Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel fremkalder glukuronidation og forventes som følge heraf at nedsætte plasmakoncentrationerne af atovaquon. Nøjte overvågning af serumniveauerne eller den terapeutiske virkning anbefales, når atovaquon indgives sammen med ritonavir.			
Bedaquilin	Der foreligger ingen interaktionsstudier alene med ritonavir. I et interaktionsstudie med enkeltdosis bedaquilin og flerdosis lopinavir/ritonavir blev AUC for bedaquilin øget med 22 %. Stigningen skyldes sandsynligvis ritonavir, og en mere udtalt effekt kan observeres under langvarig samtidig administration. Samtidig administration bør undgås på grund af risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Hvis fordelen opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin med ritonavir foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitorering af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).			
Clarithromycin	500 mg hver 12. time	200 mg hver 8. time	↑ 77%	↑ 31%
14-OH-clarithromycin metabolit			↓ 100%	↓ 99%

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
	<p>På grund af clarithromycins brede terapeutiske område bør dosisreduktion ikke være nødvendigt hos patienter med normal nyrefunktion.</p> <p>Højere doser clarithromycin end 1 g pr. dag bør ikke indgives sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller farmakokinetisk forstærker. For patienter med nedsat nyrefunktion bør en dosisnedsættelse overvejes: til patienter med en kreatinin-clearance på 30 til 60 ml/min. bør dosis reduceres med 50 %. Til patienter med en kreatinin-clearance under 30 ml/min. bør dosis reduceres med 75 %.</p>			
Delamanid	<p>Der foreligger ingen interaktionsstudier med ritonavir alene. I et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, der fik 100 mg delamanid to gange dagligt og lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt i 14 dage, var eksponeringen af delamanid-metabolitten DM-6705 øget med 30 %. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).</p>			
Erythromycin, itraconazol	<p>Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af erythromycin og itraconazol. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol indgives sammen med ritonavir.</p>			
Ketoconazol	200 mg dagligt	500 mg hver 12. time	↑ 3,4 gange	↑ 55 %
	<p>Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisering af ketoconazol. På grund af en øget forekomst af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør det overvejes at reducere dosis af ketoconazol, når det indgives sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker.</p>			
Sulfamethoxazol+trimethoprim <sup>2</sup>	800/160 mg, enkelt dosis	500 mg hver 12. time	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	<p>Dosisændring af sulfamethoxazol/trimethoprim under samtidig behandling med ritonavir skulle ikke være nødvendig.</p>			
<b>Antipsykotika</b>				
Clozapin, pimozid	<p>Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin eller pimozid og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).</p>			
Haloperidol, risperidon, thioridazin	<p>Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP2D6 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol, risperidon og thioridazin. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir ved antiretrovirale doser.</p>			
Lurasidon	<p>På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige. Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>			
Quetiapin	<p>På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige. Samtidig administration af ritonavir og quetiapin er kontraindiceret, idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges (se pkt. 4.3).</p>			

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>Beta<sub>2</sub>-agonister (langtidsvirkende)</b>				
Salmeterol	Ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes en udtalt stigning i plasmakoncentrationerne af salmeterol. Samtidig brug anbefales derfor ikke.			
<b>Calciumantagonister</b>				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af calciumantagonister. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.			
<b>Endotelin-antagonister</b>				
Bosentan	Samtidig indgift af bosentan og ritonavir kan øge den maksimale plasmakoncentration af bosentan ved <i>steady state</i> (C <sub>max</sub> ) og arealet under kurven (AUC).			
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Samtidig administration af riociguat og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4 og produktresuméet for riociguat).			
<b>Ergotderivater</b>				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af ergotaminderivater og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
<b>Peristaltikfremmende midler</b>				
Cisaprid	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af cisaprid og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			
<b>HCV, direkte virkende antiviral</b>				
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationer kan øges, da ritonavir inhiberer P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.  Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og ritonavir frarådes på grund af en øget risiko for ALT-elevationer associeret med øget glecaprevir-eksponering.			
<b>HCV-proteasehæmmere</b>				
Simeprevir	200 mg en gang dagligt	100 mg hver 12. time	↑ 7,2 gange	↑ 4,7 gange
Ritonavir øger plasmakoncentrationen af simeprevir som resultat af CYP3A4-hæmning. Samtidig administration af ritonavir og simeprevir anbefales ikke.				

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
<b>Statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere)</b>				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	<p>HMG-CoA-reduktasehæmmere, som i høj grad er afhængige af CYP3A-metabolisme, f.eks. lovastatin og simvastatin, forventes at få markant øgede plasmakoncentrationer ved samtidig indgift af ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker. Da øgede koncentrationer af lovastatin og simvastatin kan prædisponere patienter for myopati, herunder rhabdomyolyse, er kombinationen af disse lægemidler med ritonavir <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A med hensyn til metabolisme. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksponering med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporterhæmning.</p> <p>Når atorvastatin anvendes sammen med ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel, bør der gives de lavest mulige doser af atorvastatin eller rosuvastatin. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A, og interaktioner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin.</p>			
<b>Hormonale kontrceptiva</b>				
Ethinylestradiol	50 µg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	↓ 40 %	↓ 32 %
<p>På grund af nedsættelse af ethinylestradiol-koncentrationerne bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler overvejes ved samtidig anvendelse af ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker. Ritonavir vil sandsynligvis ændre den uterine blødningsprofil og nedsætte virkningen af antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol (se pkt. 4.4).</p>				
<b>Immunsuppressiva</b>				
Ciclosporin, tacrolimus, everolimus	<p>Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af ciclosporin, tacrolimus eller everolimus.</p> <p>Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir.</p>			
<b>Lipid-modificerende agenter</b>				
Lomitapide	<p>CYP3A4-inhibitorer øger eksponeringen af lomitapid, hvor stærke inhibitorer øger eksponeringen ca. 27 gange. Da ritonavir inhiberer CYP3A, forventes koncentrationer af lomitapid at stige. Samtidig brug af ritonavir og lomitapid er kontraindiceret (se ordinationsoplysninger for lomitapid) (se pkt. 4.3).</p>			
<b>Phosphodiesterase-5-hæmmere</b>				
Avanafil	50 mg, enkeltdosis	600 mg hver 12. time	↑ 13-gange	↑ 2,4-gange
<p>Samtidig brug af avanafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>				
Sildenafil	100 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time	↑ 11 gange	↑ 4 gange

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
	Samtidig brug af sildenafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed, og sildenafil-doser bør aldrig overstige 25 mg i en 48-timers periode (se også pkt. 4.4). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er <b>kontraindiceret</b> til patienter med pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).			
Tadalafil	20 mg, enkeltdosis	200 mg hver 12. time	↑ 124 %	↔
	Samtidig anvendelse af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed i reducerede doser på højst 10 mg tadalafil i intervaller af 72 timer med øget bivirkningsovervågning (se pkt. 4.4).			
	Hvis tadalafil bruges samtidig med ritonavir til patienter med pulmonal arteriel hypertension: Se produktresuméet for tadalafil.			
Vardenafil	5 mg, enkeltdosis	600 mg hver 12. time	↑ 49 gange	↑ 13 gange
	Samtidig brug af vardenafil og ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).			
<b>Sedativa/hypnotika</b>				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral og parenteral midazolam	Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og midazolam og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3). Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af ritonavir kan forårsage en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af ritonavir og benzodiazepiner. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationerne af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Ritonavir bør derfor ikke administreres samtidig med oralt administreret midazolam (se pkt. 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af ritonavir og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig stigning på 3 – 4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis ritonavir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling eller under lignende forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkeltdosis midazolam.			
Triazolam	0,125 mg, enkeltdosis	200 mg, 4 doser	↑ > 20 gange	↑ 87 %
	Samtidig administration af Ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af triazolam og er derfor <b>kontraindiceret</b> (se pkt. 4.3).			

Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
Pethidin	50 mg, enkeltdosis oral	500 mg hver 12. time	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidin metabolit			↑ 47%	↑ 87%
Anvendelsen af pethidin sammen med ritonavir er <b>kontraindiceret</b> på grund af de øgede koncentrationer af metabolitten, norpethidin, som både har smertestillende og centralstimulerende virkning. Forhøjede norpethidin-koncentrationer kan øge risikoen for virkning på centralnervesystemet (f.eks. krampeanfald), se pkt. 4.3.				
Alprazolam	1 mg, enkeltdosis	500 mg hver 12. time, 2 dage	↑ 2.5gange	↔
		500 mg hver 12. time, 10 dage	↓ 12%	↓ 16%
Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduktion af ritonavir. Efter anvendelse af ritonavir i 10 dage blev der ikke set nogen hæmmende effekt på ritonavir. Der er grund til forsigtighed i de første mange dage, når alprazolam indgives sammen med ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolam-metabolismen er indtruffet.				
Buspiron	Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når buspiron indgives sammen med ritonavir.			
<b>Sovemidler</b>				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 doser	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem og ritonavir kan indgives samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærket sedativ virkning.				
<b>Rygeophør</b>				
Bupropion	150 mg	100 mg hver 12. time	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg hver 12. time	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion metaboliseres hovedsagelig af CYP2B6. Samtidig administration af bupropion med gentagne doser af ritonavir forventes at formindske bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal imidlertid ikke overskrides, fordi ritonavir også er vist at hæmme CYP2B6 <i>in vitro</i> . I modsætning til langtidsadministration af ritonavir sås ingen signifikant interaktion med bupropion efter kort tids administration af lave doser ritonavir (200 mg to gange dagligt i 2 dage), hvilket tyder på reduktion af bupropion-koncentrationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir.				
<b>Steroider</b>				
Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (i ovennævnte studie blev der registreret fald i plasmakortisolniveauer på 86 %), er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intranasal fluticasonpropionat; lignende virkninger kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig indgift af ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel eller som farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, medmindre den potentielle fordel			



Samtidigt indgivet lægemiddel	Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)	Dosis af ritonavir (mg)	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, AUC	Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel, C <sub>max</sub>
	ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode.			
Dexamethason		Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker eller som antiretroviralt lægemiddel hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexamethason. Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason indgives sammen med ritonavir.		
Prednison	20 mg	200 mg hver 12. time	↑ 28%	↑ 9%
	Nøje overvågning af den terapeutiske virkning og bivirkninger anbefales, når prednison indgives sammen med ritonavir. AUC for metabolitten prednisolon steg med 37 og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir.			
<b>Thyreoidhormonbehandling</b>				
Levothyroxin	Der er rapporteret sager efter markedsføring, som indikerer en potentiel interaktion mellem produkter indeholdende ritonavir og levothyroxin. Thyreoidestimulerende hormon (TSH) bør monitoreres hos patienter, som behandles med levothyroxin i minimum den første måned efter start og/eller ophør af ritonavirbehandling.			
	ND: Ikke fastsat (not determined).			
	1. Baseret på en parallelgruppesammenligning.			
	2. Sulfamethoxazol blev indgivet sammen med trimethoprim.			

Der er rapporteret hjertetilfælde og neurologiske bivirkninger i forbindelse med samtidig indgift af ritonavir og disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Muligheden for lægemiddelinteraktion kan ikke udelukkes.

Da ritonavir i høj grad er proteinbundet, bør der, udover de ovenfor anførte interaktioner, tages højde for en mulig øget terapeutisk virkning og toksisk virkning på grund af ændret proteinbinding af samtidigt indgivne lægemidler.

#### Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker

Vigtige oplysninger vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, kan også findes i produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

#### *Protonpump hæmmere og H<sub>2</sub>-receptor-antagonister*

Protonpump hæmmere og H<sub>2</sub>-receptor-antagonister (f.eks. omeprazol eller ranitidin) kan nedsætte koncentrationen af proteasehæmmere, som administreres samtidig. For særlig information vedrørende virkningen af samtidig administration af syrehæmmende midler, se produktresuméet for proteasehæmmeren, som administreres samtidig. Baseret på interaktionsstudie med ritonavir boostet proteasehæmmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) ændrer samtidig administration af omeprazol eller ranitidin ikke signifikant ritonavirs effekt som farmakokinetisk forstærker, selv om der sker en mindre ændring af eksponering (omkring 6-18 %).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Et stort antal gravide kvinder (6.100 levendefødsler) var eksponeret for ritonavir under graviditet; 2.800 levendefødsler var eksponeret i det første trimester. Disse data refererer overvejende til eksponering, hvor ritonavir blev anvendt i kombinationsbehandling og ikke ved terapeutiske ritonavir doser men ved lavere doser som farmakokinetisk forstærker af andre PI'er. Disse data indikerer ingen øget forekomst af medfødte misdannelser sammenlignet med forekomsten i populationsbaserede overvågningssystemer af medfødte misdannelser. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Anvendelsen af ritonavir kan overvejes under graviditet, hvis det er klinisk indiceret.

Ritonavir kan interagere ugunstigt med orale kontrceptiva. Derfor bør der anvendes en alternativ, effektiv og sikker kontraceptionsmetode under behandling.

### Amning

Begrænsede data viser, at ritonavir er til stede i modermælk.

Der foreligger ingen oplysninger om ritonavirs effekt på det ammede barn eller på mælkeproduktionen. På grund af risikoen for 1) hiv-overførsel (hos hiv-negative spædbørn), 2) udvikling af virusresistens (hos hiv-positive spædbørn) og 3) alvorlige bivirkninger hos et spædbarn, som ammes, anbefales det, at kvinder, som lever med hiv, undlader at amme deres spædbørn, hvis de får ritonavir.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om ritonavirs virkning på fertilitet. Dyrestudier viser ingen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført undersøgelser af ritonavirs påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed er en kendt bivirkning, som der skal tages hensyn til, når man kører bil eller motorcykel eller anvender maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

#### *Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker*

Bivirkninger i forbindelse med anvendelse af ritonavir som farmakokinetisk forstærker afhænger af den pågældende samtidigt indgivne proteasehæmmer. For oplysninger om bivirkninger henvises til produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

#### *Ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel*

### Bivirkninger hos i voksne patienter fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som har fået ritonavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, er gastrointestinale bivirkninger (inklusive diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter (øvre og nedre)), neurologiske forstyrrelser (inklusive paræstesi og oral paræstesi) samt træthed/asteni.

## Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger af moderat til svær grad med en mulig eller sandsynlig relation til ritonavir er blevet rapporteret. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er registreret med ikke kendt hyppighed, blev identificeret i forbindelse med overvågning efter markedsføring.

**Tabel 6. Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføring hos voksne patienter**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Blod og lymfesystem	Almindelig	Nedsat antal leukocytter, nedsat hæmoglobin, nedsat antal neutrofile celler, forhøjet antal eosinofile celler, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Forhøjet antal neutrofile celler
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive arthritis urticaria og ansigtsødem
	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, urica, ødem og perifert ødem, dehydrering (ofte forbundet med gastrointestinale symptomer)
	Ikke almindelig	Diabetes mellitus
	Sjælden	Hyperglykæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi, oral og perifer paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati
	Almindelig	Søvnløshed, angst, konfusion, opmærksomhedsforstyrrelser, synkope, krampeanfald
Øjne	Almindelig	Sløret syn
Hjerte	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, perifer kuldefølelse
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Faryngitis, orofaryngeal smerte, hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter (øvre og nedre), kvalme, diarré (inklusive svær med elektrolytforstyrrelser), opkastning, dyspepsi
	Almindelig	Anoreksi, flatulens, mundsår, gastrointestinal blødning, gastroøsofageal refluks sygdom, pankreatit
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatitis inklusive øget ASAT, ALAT, GGT), forhøjet bilirubin i blodet (inklusive gulsot)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Pruritus, udslæt (inklusive erytematøst og makulopapuløst)
	Almindelig	Akne
	Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi og rygsmærter
	Ikke almindelig	Myositis, rhabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøjet kreatinase
Nyre og urinveje	Almindelig	Øget vandladning, nedsat nyrefunktion (f.eks. oliguri, forhøjet kreatinin)
	Ikke almindelig	Akut nyresvigt
	Ikke kendt	Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Udmattelse inklusive asteni, flushing, varmfølelse
	Almindelig	Feber, vægttab
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet amylase, nedsat fri og total-thyroxin
	Ikke almindelig	Forhøjet glucose, forhøjet magnesium, forhøjet alkalisk fosfatase

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stigning i levertransferraser udover 5 gange den øvre normalgrænse, klinisk hepatitis og gulsot er set hos patienter, som fik ritonavir alene eller i kombination med andre retrovirale lægemidler.

### Metaboliske parametre

Kropsvægt og lipid- og glucoseniveauer i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Pankreatit er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, herunder patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I nogle tilfælde er der observeret dødsfald. Patienter med fremskreden hiv-sygdom kan have en risiko for forhøjede triglyceridværdier og pankreatit (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Ritonavirs sikkerhedsprofil hos børn i alderen 2 år og ældre svarer til den, der ses hos voksne.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af ritonavir. I et klinisk studie tog en patient ritonavir i en dosis på 1.500 mg/dag i to dage og meldte om paræstesi, der svandt efter at dosis blev sat ned. Et tilfælde af nyresvigt med eosinofili er rapporteret.

Tegn på toksicitet, der blev observeret hos dyr (mus og rotter), omfattede nedsat aktivitet, ataksi, dyspnø og tremor.

### Behandling

Der er ingen specifik modgift mod overdosering med ritonavir. Behandling af overdosering med ritonavir bør bestå af generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. På grund af lægemidlets opløselighed og muligheden for transintestinal elimination bør behandling af overdosering omfatte maveudskylning og indgift af aktivt kul. Da ritonavir i udstrakt grad omsættes i leveren og er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af lægemidlet.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antivirale midler til systemisk anvendelse, proteasehæmmere.  
ATC-kode: J05A E03.

### Ritonavir doseret som farmakokinetisk forstærker

Farmakokinetisk forstærkning via ritonavir er baseret på ritonavirs stærkt hæmmende virkning på CYP3A-medieret metabolisme. Graden af den forstærkende virkning er relateret til metaboliseringsvejen for den samtidigt indgivne proteasehæmmer og dennes indvirkning på ritonavirs metabolisme. Maksimal hæmning af den samtidigt indgivne proteasehæmmers metabolisme opnås generelt med ritonavir-doser på mellem 100 mg dagligt og 200 mg to gange dagligt og afhænger af den samtidigt indgivne proteasehæmmer. For yderligere oplysninger om ritonavirs virkning på metabolismen af den samtidigt indgivne proteasehæmmer henvises til pkt. 4.5 samt til produktresuméet for den pågældende samtidigt indgivne proteasehæmmer.

### Ritonavir doseret som antiretroviralt lægemiddel

Ritonavir er et oralt aktivt, peptidomimetisk stof, der hæmmer hiv-1 og hiv-2 aspartylprotease. Denne hæmning af hiv-proteasen bevirker, at enzymet bliver ude af stand til at danne *gag-pol* polyprotein-precursor, hvorved der dannes hiv-partikler med umoden morfologi, der er ude af stand til at starte en ny omgang infektion. Ritonavir har selektiv affinitet for hiv-protease og virker kun i ringe udstrækning hæmmende på humane aspartylproteaser.

Ritonavir var den første proteasehæmmer (godkendt i 1996), hvis virkning blev påvist i et studie med kliniske effektmål. På grund af ritonavirs egenskaber med hensyn til at hæmme metabolisme er det imidlertid brugen af ritonavir som farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, der er dominerende i klinisk praksis (se pkt. 4.2).

## Effekt på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, aktivt (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-placebostudie hos 45 raske voksne med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to gange dagligt. Eksposering for ritonavir på dag 3 var ca. 1,5 gange højere end den, som blev set med en dosis på 600 mg to gange dagligt ved *steady state*. Ingen af forsøgspersonerne oplevede en stigning i QTcF på  $\geq 60$  msek fra *baseline* eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev der også set en beskedent forlængelse af PR-intervallet hos forsøgspersoner, som fik ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra *baseline* spænder fra 11,0 til 24,0 msek i et interval på 12 timer efter dosis. Det maksimale PR-interval var 252 msek, og der blev ikke observeret nogen 2. eller 3. grads hjertebløkkade (se pkt. 4.4).

## Resistens

Ritonavir-resistente isolater af hiv-1 blev selekteret *in vitro* og isoleret fra patienter i behandling med terapeutiske doser af ritonavir. Reduktion af ritonavirs antiretrovirale aktivitet er primært knyttet til proteasemutationerne V82A/F/T/S og I84V. Akkumulation af andre mutationer i proteasegenet (bl.a. ved positionerne 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidrage til resistens over for ritonavir. Som udgangspunkt akkumuleres mutationer associeret med resistens over for ritonavir og i takt med dette reduceres muligheden for at vælge andre proteasehæmmere på grund af krydsresistens.

Produktresuméet for andre proteasehæmmere eller andre officielle opdateringer bør konsulteres med hensyn til konkrete oplysninger vedrørende proteasemutationer associeret med nedsat respons på disse stoffer.

## Farmakodynamisk virkning

Ritonavirs virkning (alene eller sammen med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører på sygdomsaktivitet, f.eks. CD4-celletælling og viralt RNA, blev vurderet i flere studier, hvori der indgik hiv-1-inficerede patienter. Følgende studier er de vigtigste:

### *Voksne*

Et kontrolleret studie afsluttet i 1996 med ritonavir som supplerende behandling hos hiv-1-patienter efter intensiv forudgående behandling med nukleoside analoger og CD4-celletal  $\leq 100$  celler/ $\mu$ l viste et fald i dødeligheden og AIDS-definerende hændelser. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i løbet af 16 uger for hiv-RNA-niveauerne var  $-0,79 \log_{10}$  (gennemsnitlig maksimalt fald:  $1,29 \log_{10}$ ) i ritonavirgruppen sammenlignet med  $-0,01 \log_{10}$  i kontrolgruppen. De oftest anvendte nukleosider i dette studie var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et studie afsluttet i 1996 med patienter med mindre fremskredet hiv-1 (CD4 200-500 celler/ $\mu$ l) uden forudgående antiretroviral behandling, medførte ritonavir sammen med zidovudin eller alene nedsat viralbelastning i plasma og forøget CD4-tal. Gennemsnitsændringen fra *baseline* i løbet af 48 uger for hiv-RNA var  $-0,88 \log_{10}$  for ritonavirgruppen i forhold til  $-0,66 \log_{10}$  for den gruppe, der fik ritonavir+zidovudin og sammenlignet med  $-0,42 \log_{10}$  for zidovudingruppen.

Fortsat indgift af ritonavir bør vurderes med undersøgelse for virusbelastning på grund af muligheden for udvikling af resistens, som beskrevet i pkt. 4.1.

### *Pædiatrisk population*

I et åbent studie afsluttet i 1998 med hiv-inficerede, klinisk stabile børn ses en signifikant forskel ( $p = 0,03$ ) i de påviselige RNA-niveauer efter en 48 ugers triple-behandling (ritonavir + zidovudin + lamivudin).

I et studie afsluttet i 2003 fik 50 hiv-1-inficerede børn i alderen 4 uger til 2 år, der ikke tidligere havde fået proteasehæmmer og lamivudin, 350 eller 450 mg/m<sup>2</sup> ritonavir hver 12. time sammen med 160 mg/m<sup>2</sup> zidovudin hver 8. time og 4 mg/kg lamivudin hver 12. time. I intent-to-treat analyser opnåede 72 % og 36 % af patienterne reduktion i plasma hiv-1 RNA på  $\leq 400$  kopier/ml i henholdsvis uge 16 og 104. Der var stort set samme respons for begge dosisregimer og på tværs af patientaldre.

I et studie afsluttet i 2000 fik 76 hiv-1-inficerede børn i alderen fra 6 måneder til 12 år, der ikke tidligere havde fået proteasehæmmer og lamivudin og/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m<sup>2</sup> hver 12. time indgivet sammen med lamivudin og stavudin. I intention-to-treat analyser opnåede henholdsvis 50 % og 57 % af patienterne i dosisgrupperne 350 og 450 mg/m<sup>2</sup> reduktion i plasma-hiv-1-RNA til  $\leq 400$  kopier/ml ved uge 48.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Der findes ingen parenteral formulering af ritonavir, og derfor er omfanget af absorption og den absolutte biotilgængelighed ikke målt. Ritonavirs farmakokinetik ved flergangsdosering er blevet undersøgt hos ikke-fastende hiv-positive voksne frivillige forsøgspersoner. Ved flergangsdosering er ritonavir-akkumuleringen en smule mindre end forventet ud fra en enkelt dosis på grund af en tids- og dosisafhængig øgning i den tilsyneladende *clearance* (Cl/F). De laveste koncentrationer af ritonavir falder med tiden, muligvis på grund af enzyminduktion, men synes at stabilisere sig efter 2 uger. Tiden til maksimumkoncentration ( $T_{max}$ ) forblev konstant på ca. 4 timer ved øget dosering. Den renale *clearance* udgjorde i gennemsnit mindre end 0,1 l/t og var relativt konstant i dosisintervallet.

I nedenstående tabel vises de farmakokinetiske parametre, der er observeret med forskellige doseringsregimer med ritonavir alene. Plasmakoncentrationen af ritonavir efter administration af en enkelt 100 mg tablet er den samme som efter en 100 mg blød gelatinekapsel efter fødeindtagelse.

**Tabel 7. Doseringsregime med ritonavir**

	100 mg én gang dagligt	100 mg to gange dagligt <sup>1</sup>	200 mg én gang dagligt	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
$C_{max}$ (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
$C_{trough}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 eller 24</sub> (µg•t/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (t)	~5	~5	~4	~8	~3 til 5
Cl/F (l/t)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Værdier udtrykt som geometriske middelværdier. Bemærk: ritonavir blev doseret efter et måltid for alle anførte regimer.

### *Virkning af føde på oral absorption*

Føde nedsætter biotilgængeligheden af ritonavir-tabletten en smule. Administration af en enkelt 100 mg ritonavir-tablet efter et måltid med moderat fedtindhold (857 kcal, 31 % kalorier fra fedt) eller et måltid med højt fedtindhold (907 kcal, 52% kalorier fra fedt) blev sat i forbindelse med et gennemsnitlig fald på 20-23% i ritonavir AUC og  $C_{max}$ .

### Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af ritonavir ( $V_B/F$ ) er ca. 20-40 l efter en enkelt 600 mg dosis. Ritonavirs binding til humane plasmaproteiner er ca. 98-99 % og er konstant inden for koncentrationsområdet 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir binder til både humant surt alfa 1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med sammenlignelig affinitet.

Vævsdistributionsstudier med <sup>14</sup>C-mærket ritonavir i rotter har vist, at lever, binyrer, pankreas, nyrer og thyreoidea indeholdt den højeste koncentration af ritonavir. Et forhold mellem væv og plasma på

ca. 1 målt i rotters lymfekirtler viser, at ritonavir fordeler sig i lymfevæv. Ritonavir trænger minimalt igennem til hjernen.

### Biotransformation

Det er konstateret, at ritonavir i stor udstrækning metaboliseres af det hepatiske cytokrom P450-system, især af isoenzym CYP3A4-familien og i mindre udstrækning af CYP2D6-isoformen. Dyrestudier samt *in vitro*-studie med humane hepatiske mikrosomer har vist, at ritonavir hovedsagelig metaboliseres oxidativt. Der er identificeret fire metabolitter af ritonavir hos mennesker. Isopropylthiazol oxidationsmetabolitten (M-2) er den vigtigste metabolit og har en antiviral aktivitet, der ligner moderstoffets. AUC for M-2 metabolitten var imidlertid ca. 3 % af moderstoffets AUC.

Lave doser af ritonavir har vist sig at have betydelig virkning på andre proteasehæmmers farmakokinetik (og andre produkter metaboliseret via CYP3A4), og andre proteasehæmmere kan påvirke ritonavirs farmakokinetik (se pkt. 4.5).

### Elimination

Humane studier med radiomærket ritonavir har vist, at udskillelsen af ritonavir hovedsagelig sker via lever- eller galdesystemet; ca. 86 % af radiomærkningen blev genfundet i fæces, hvoraf en del anses for at være uabsorberet ritonavir. I disse studier fandtes udskillelse via nyrerne ikke at være en vigtig vej til udskillelse af ritonavir. Dette var i overensstemmelse med observationerne i dyrestudier.

### Særlige populationer

Der blev ikke konstateret nogen klinisk betydningsfuld forskel i AUC eller  $C_{\max}$  mellem mænd og kvinder. Ritonavirs farmakokinetiske parametre var ikke statistisk signifikant associeret med legemsvægt eller fedtfri kropsmasse. Ritonavir plasmaeksposering hos patienter på 50-70 år doseret med 100 mg i kombination med lopinavir eller i højere doser ved fravær af andre proteasehæmmere, er sammenlignelig med, hvad der observeres hos yngre voksne.

#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Efter gentagen dosering af ritonavir til raske frivillige (500 mg to gange dagligt) og patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (400 mg to gange dagligt) var eksponeringen af ritonavir efter normalisering af dosis ikke signifikant forskellig i de to grupper.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ritonavirs farmakokinetiske parametre er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Eftersom den renale *clearance* af ritonavir er minimal, forventes der imidlertid ingen ændringer i kroppens samlede *clearance* hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Pædiatriske patienter*

Ritonavirs farmakokinetiske parametre ved *steady state* er blevet undersøgt hos hiv-inficerede børn over 2 år, som fik doser fra 250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt til 400 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritonavir efter 350 til 400 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt hos pædiatriske patienter var sammenlignelige med de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m<sup>2</sup>) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper var oral *clearance* (CL/F/m<sup>2</sup>) af ritonavir ca. 1,5 til 1,7 gange hurtigere hos pædiatriske patienter over 2 år end hos voksne forsøgspersoner.

Ritonavirs farmakokinetiske parametre ved *steady state* blev undersøgt hos hiv-inficerede børn under 2 år, som fik doser fra 350 til 450 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt. De opnåede koncentrationer af ritonavir i dette studie var meget variable og noget lavere end de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m<sup>2</sup>) to gange dagligt. På tværs af dosisgrupper faldt oral *clearance* (CL/F/m<sup>2</sup>) af ritonavir med alder med middelværdier på 9,0 l/t/m<sup>2</sup> hos børn på under 3 måneder, 7,8 l/t/m<sup>2</sup> hos børn på mellem 3 og 6 måneder og 4,4 l/t/m<sup>2</sup> hos børn på mellem 6 og 24 måneder.



### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift i dyr har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nethinde, thyreoidea og nyrer. Leverforandringer omfattede hepatocellulære, biliære og fagocyterende elementer og ledsagedes af en stigning i leverenzymmer. Hyperplasi af nethindens pigmentepitel og nedbrydning af nethinden er forekommet i alle de undersøgelser på gnavere, der er foretaget med ritonavir, men er ikke set i hunde. Ultrastrukturelle tegn antyder, at disse ændringer i nethinden kan være en følge af fosfolipidose. Kliniske studier viste imidlertid ingen klinisk betydningsfulde øjenforandringer hos mennesker på grund af lægemidlet. Alle thyreoidea-forandringer var reversible efter seponering af ritonavir.

Kliniske undersøgelser hos mennesker har ikke påvist nogen ændring af klinisk betydning i thyreoideafunktionsundersøgelser. Nyreforandringer, herunder tubulær degeneration, kronisk inflammation og proteinuri er påvist i rotter og menes at være forårsaget af en artsspecifik, spontan sygdom. Der er desuden ikke bemærket klinisk signifikante nyreforandringer i kliniske studier.

Toksisk påvirkning af rotters udvikling (fosterdødelighed, nedsat fostervægt, forsinket knogledannelse og ændringer i de indre organer, herunder forsinket testisretention) fandtes hovedsagelig ved en maternelt toksisk dosis. Toksisk påvirkning af kaniners udvikling (fosterdødelighed, fald i kuldstørrelse og nedsat fostervægt) fandtes ved en maternelt toksisk dosis.

Ritonavir er ikke fundet at være mutagen eller klastogen i en serie af *in vitro* og *in vivo* målinger, herunder Ames bakterielle tilbagemutationsmåling ved hjælp af *S. typhimurium* og *E. coli*, muselymfomtesten, musemikronukleustesten og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

Langtidsundersøgelser af karcinogenicitet i mus og rotter har vist et tumorgent potentiale hos disse arter, som ikke anses at være relevant for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tablet

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Kolloid silica, vandfri  
Natriumchlorid  
Natriumstearylfumarat

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogoler  
Hydroxypropylcellulose  
Talcum  
Jernoxid, gul (E171)  
Kolloid silica, vandfri  
Polysorbat 80

### 6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Til HDPE-flaske: anvendes inden for 45 dage efter åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med polypropylenskruelåg med aluminiumsinduktionsfarsegling og et tørremiddel.

Pakningstørrelser: 30, 90, 100 og multipakning, bestående af 90 (3 tabletbeholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

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

OPA/Alu/PVC-Alu perforeret enhedsdosisblisterpakning med 30 x 1, 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10 November 2017

Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Mylan 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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON HDPE FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt indhold af natrium – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Skal indtages sammen med mad.  
Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes inden for 45 dage efter åbning.

Åbningsdato: \_\_\_\_\_



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ritonavir Mylan

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt indhold af natrium – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Skal indtages sammen med mad.  
Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Anvendes inden for 45 dage efter åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ritonavir Mylan

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**FLASKE YDERKARTON MED MULTIPAKKE (MED BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg ritonavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt indhold af natrium – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Skal indtages sammen med mad.

Tabletterne skal synkes hele og må hverken tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes inden for 45 dage efter åbning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1242/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ritonavir Mylan

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**INDRE KARTON TIL MULTIPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg ritonavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt indhold af natrium – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter. En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Skal indtages sammen med mad.  
Tabletterne skal synkes hele og må hverken tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes inden for 45 dage efter åbning.

Åbningsdato: \_\_\_\_\_

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1242/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Højt indhold af natrium – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter (enkelt dosis)  
90 x 1 filmovertrukne tabletter (enkelt dosis)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Skal indtages sammen med mad.  
Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.  
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1242/005 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1242/006 90 filmovertrukne tabletter  
EU/1/17/1242/007 30 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)  
EU/1/17/1242/008 90 x 1 filmovertrukne tabletter (enkeltdosis)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Ritonavir Mylan

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter  
ritonavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ritonavir Mylan 100 mg filmovertrukne tabletter ritonavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Ritonavir Mylan
3. Sådan skal du tage Ritonavir Mylan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Ritonavir Mylan indeholder det aktive stof ritonavir. Ritonavir er en proteasehæmmer, som anvendes til at kontrollere hiv-infektion. Ritonavir anvendes i kombination med andre lægemidler mod hiv (antiretrovirale lægemidler) til at kontrollere hiv-infektion. Din læge vil drøfte med dig, hvilken kombination af lægemidler, der er bedst for dig.

Ritonavir Mylan bruges til børn på 2 år og derover, unge og voksne, som er inficeret med hiv, den virus som forårsager AIDS.

#### 2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Ritonavir Mylan

##### Tag ikke Ritonavir Mylan

- hvis du er allergisk over for ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ritonavir Mylan (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.
- hvis du for øjeblikket tager et eller flere af følgende lægemidler:
  - astemizol eller terfenadin (lægemidler, der ofte anvendes til behandling af allergi, og som i nogle tilfælde kan fås uden recept);
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, enacainid, flecainid, propafenon, kinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme);
  - dihydroergotamin, ergotamin (til behandling af migræne);
  - ergonovin, methylergonovin (bruges til at standse voldsom blødning, som kan forekomme efter en fødsel eller abort);
  - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller oral (indtaget gennem munden) midazolam (bruges til at hjælpe dig med at sove og/eller mod angst);
  - clozapin, pimozid, (bruges mod unormale tanker eller følelser);

- quetiapin (til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (maniodepressiv sygdom) og depression);
- lurasidon (til behandling af depression);
- ranolazin (til behandling af kroniske smerter i brystet [angina pectoris]);
- pethidin, piroxicam, propoxyfen (bruges mod smerter);
- cisaprid (til behandling af visse maveproblemer);
- rifabutin (til forebyggelse og behandling af bestemte infektioner)\*;
- voriconazol (til behandling af svampeinfektioner)\*;
- simvastatin, lovastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet); neratinib (bruges til behandling af brystkræft);
- lomitapid (bruges til sænkning af kolesterol i blodet);
- alfuzosin (til behandling af forstørret prostata);
- fusidinsyre (til behandling af bakterielle infektioner);
- sildenafil, hvis du har en lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension, der vanskeliggør vejrtrækningen. Patienter, som ikke har denne sygdom, kan tage sildenafil mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis), hvis deres læge følger dem nøje (se punktet **Brug af anden medicin sammen med Ritonavir Mylan**);
- avanafil eller vardenafil (til behandling af potensproblemer);
- colchicin (til behandling af urinsyreigt) hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se punktet **Brug af anden medicin sammen med Ritonavir Mylan**);
- præparater, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), da dette kan forhindre ritonavir i at virke på den rette måde. Perikon er et naturlægemiddel, som kan fås i håndkøb.

\* Din læge kan beslutte, at du kan tage rifabutin og/eller voriconazol sammen med en booster-dosis (lavere dosis) af ritonavir, men du må ikke tage en fuld dosis ritonavir sammen med disse to lægemidler.

Hvis du i øjeblikket tager et eller flere af disse lægemidler, skal du rådføre dig med din læge om at skifte til et andet lægemiddel, mens du tager Ritonavir Mylan.

Læs også listen over lægemidler under punktet 'Brug af anden medicin sammen med Ritonavir Mylan', hvis du skal anvende ritonavir sammen med visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ritonavir Mylan.

#### Vigtig information

- Hvis Ritonavir Mylan tages i kombination med anden antiretroviral medicin, er det vigtigt, at du også omhyggeligt læser de indlægssedler, som følger med den anden medicin. Der kan være yderligere oplysninger i disse indlægssedler om situationer, hvor ritonavir bør undgås. Hvis du har yderligere spørgsmål om Ritonavir Mylan (ritonavir) eller den anden ordinerede medicin, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet.
- Ritonavir helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS.
- Personer, der tager ritonavir, kan stadig få infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion eller AIDS. Det er derfor vigtigt, at din læge følger dig nøje, mens du tager Ritonavir Mylan.

#### Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft:

- **en leversygdom.**
- **hepatitis B eller C** og er i behandling med en kombination af antiretrovirale lægemidler, da du i så fald har større risiko for at få en alvorlig og muligvis livstruende reaktion på grund af påvirkning af leveren. Det kan være nødvendigt at kontrollere din leverfunktion med regelmæssige blodprøver.

- **hæmofili**, da der er rapporteret om øget blødning hos patienter med hæmofili, der tager denne type medicin, som kaldes proteasehæmmere. Årsagen hertil er ikke kendt. Du kan få brug for yderligere medicin til at hjælpe dit blod med at koagulere (faktor VIII) og kontrollere en eventuel blødning.
- **rejsningsbesvær**, da medicin, der bruges mod dette kan medføre lavt blodtryk og forlænget erektion.
- **sukkersyge (diabetes)**, da der har været rapporteret om forværring eller udvikling af diabetes (diabetes mellitus) hos nogle patienter i behandling med proteasehæmmere.
- **nyresygdom**, da det kan være nødvendigt for din læge at kontrollere dosis af den anden medicin (f.eks. proteasehæmmere).

#### **Fortæl det til lægen, hvis du får:**

- **Diarré eller opkastning**, der ikke bliver bedre (som er vedvarende), da dette kan mindske virkningen af de lægemidler, du tager.
- **Kvalme, opkastning eller mavesmerter**, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis). Nogle patienter, som tager ritonavir, kan få alvorlige problemer med bugspytkirtlen. Fortæl det til lægen hurtigst muligt, hvis dette gør sig gældende for dig.
- **Symptomer på infektion** – informér omgående din læge. Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (AIDS), som påbegynder anti-hiv-behandling, kan der forekomme symptomer på infektioner, som de har haft på et tidligere tidspunkt, og som de måske ikke engang var klar over, at de havde haft. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således hjælper kroppen med at bekæmpe infektionerne. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (en tilstand, der skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå efter, at du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan opstå flere måneder efter, at du er påbegyndt behandlingen. Hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed, ømhed og smerter i led** (især i hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær, da dette kan være et tegn på en lidelse, som kan nedbryde knoglerne (knoglenekrose). Nogle patienter, som tager flere antiretrovirale lægemidler samtidigt, kan udvikle denne sygdom.
- **Smerter eller ømhed i musklerne samt muskelsvækkelse**, især ved samtidig anvendelse af antiretroviral behandling, herunder proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskellidelserne har i sjældne tilfælde været alvorlige (se punkt 4 **Bivirkninger**).
- **Svimmelhed, besvimelsesanfald eller unormal hjerterytme**. Nogle patienter, som tager ritonavir kan opleve ændringer i elektrokardiogram (ekg). Fortæl det til lægen, hvis du har en hjertefejl eller overledningsforstyrrelser i hjertet.
- Tal hurtigst muligt med lægen, hvis du har andre problemer med helbredet.

#### **Børn og unge**

Ritonavir Mylan anbefales ikke til børn under 2 år.

#### **Brug af anden medicin sammen med Ritonavir Mylan**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, herunder lægemidler uden recept. Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med Ritonavir Mylan. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Ritonavir Mylan'. Der er visse andre lægemidler, der kun må anvendes under særlige omstændigheder som beskrevet nedenfor.

Følgende advarsler gælder, når Ritonavir Mylan tages i fuld dosis. Advarslerne kan dog også gælde i tilfælde, hvor Ritonavir Mylan tages i lavere doser (boosterdoser) sammen med andre lægemidler.

**Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da der i så fald skal udvises særlig forsigtighed.**

- **Sildenafil eller tadalafil** mod rejsningsbesvær (manglende evne til at få rejsning af penis). Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis og/eller hyppigheden af brugen af disse lægemidler for at undgå lavt blodtryk og forlænget erektion. Du må ikke tage Ritonavir Mylan, hvis du tager sildenafil mod forhøjet tryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punkt 2. **Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Ritonavir Mylan**). Fortæl din læge, hvis du tager tadalafil mod pulmonal arteriel hypertension.
- **Colchicin** (mod urinsyreigt), da ritonavir kan øge indholdet af dette lægemiddel i blodet. Du må ikke tage ritonavir sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre og/eller lever (se også **'Tag ikke Ritonavir Mylan'** ovenfor).
- **Digoxin** (hjertemedicin). Din læge kan være nødt til at justere din digoxin-dosis og følge dig nøje, mens du tager digoxin og ritonavir for at undgå, at du får hjerteproblemer.
- **Hormonelle præventionsmidler**, som indeholder ethinylestradiol, da ritonavir kan mindske disse lægemidlers virkning. Det anbefales derfor i stedet at anvende kondom eller en anden ikke-hormonel præventionsform. Der kan desuden forekomme uregelmæssig blødning fra livmoderen, hvis ritonavir tages sammen med hormonelle præventionsmidler, som indeholder ethinylestradiol.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mod for højt kolesteroltal), da ritonavir kan øge indholdet af disse lægemidler i blodet. Tal med din læge, inden du tager nogen former for kolesterolsænkende lægemidler sammen med ritonavir (se også punktet **'Tag ikke Ritonavir Mylan'** ovenfor).
- **Steroider** (f.eks. dexamethason, fluticasonpropionat, prednisolon, triamcinolon), da ritonavir kan øge indholdet af disse lægemidler i blodet, hvilket kan føre til Cushings syndrom (udvikling af 'måneansigt') og nedsætte produktionen af hormonet kortisol. Din læge vil muligvis reducere steroiddosen eller følge dine bivirkninger nøje.
- **Trazodon** (et lægemiddel mod depression), da du kan få bivirkninger som f.eks. kvalme, svimmelhed, lavt blodtryk og besvimelse, når du tager det sammen med ritonavir.
- **Rifampicin og saquinavir** (til behandling af henholdsvis tuberkulose og hiv), da der kan forekomme alvorlig leverskade, når de tages sammen med ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (til behandling af pulmonal hypertension) da ritonavir kan øge indholdet af disse lægemidler i blodet.

Der er lægemidler, som helst ikke skal blandes med ritonavir, fordi deres virkning kan øges eller nedsættes, når de tages sammen. I nogle tilfælde kan lægen være nødt til at udføre bestemte test, ændre dosis eller undersøge dig regelmæssigt. Det er grunden til, at du skal informere din læge, hvis du tager nogen form for lægemidler, herunder dem, du selv har købt, eller naturlægemidler, men det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- amfetamin eller derivater heraf
- antibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin);
- lægemidler mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apulamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminer (f.eks. loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirale lægemidler, herunder hiv-proteasehæmmere (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) og andre (didanosin, maraviroc, raltegravir, zidovudin);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin og delamanid);

- antivirale midler til behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir);
- lægemidler mod angst (buspiron);
- lægemidler mod astma (theophyllin, salmeterol);
- atovaquon, der er et lægemiddel til behandling af en særlig type lungebetændelse og malaria;
- buprenorfin, der er et lægemiddel til behandling af kroniske smerter;
- bupropion, der er et lægemiddel, som anvendes til at hjælpe dig med at holde op med at ryge;
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, phenytoin);
- hjertemedicin (f.eks. disopyramid, mexiletin og calciumantagonister som f.eks. amlodipin, diltiazem og nifedipin);
- lægemidler med indvirkning på immunsystemet (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, everolimus);
- levothyroxin (mod problemer med skjoldbruskkirtlen);
- morfin og morfin-lignende lægemidler til behandling af stærke smerter (f.eks. methadon, fentanyl);
- sovepiller (f.eks. alprazolam, zolpidem) og endvidere midazolam indgivet som injektion;
- beroligende lægemidler (f.eks. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- colchicin, til behandling af urinsyreigt;

Der er nogle lægemidler, som du slet ikke må tage sammen med ritonavir. Disse lægemidler er anført tidligere under punkt 2 i afsnittet 'Tag ikke Ritonavir Mylan'.

### **Brug af Ritonavir Mylan sammen med mad og drikke**

Ritonavir Mylan tabletter skal indtages sammen med mad.

### **Graviditet og amning**

**Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.**

Der findes en stor mængde oplysninger om brugen af ritonavir (det aktive stof i Ritonavir Mylan) under graviditet. Efter de første tre måneder af graviditeten fik gravide kvinder gennemgående ritonavir i en lavere dosis (boosterdosis) sammen med andre proteasehæmmere. Ritonavir synes ikke at øge risikoen for medfødte misdannelser sammenlignet med den generelle befolkning.

Amning anbefales ikke hos kvinder, som lever med hiv, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med din læge hurtigst muligt.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ritonavir Mylan kan medføre svimmelhed. Hvis du bliver svimmel, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

### **Ritonavir Mylan indeholder natrium**

Denne medicin indeholder 87,75 mg natrium i hver tablet. Dette svarer til 4,4 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har brug for fem eller flere tabletter dagligt i en længere periode, især hvis du har fået at vide, at du skal følge en saltfattig (natriumfattig) diæt.



### **3. Sådan skal du tage Ritonavir Mylan**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du skal tage denne medicin en eller to gange dagligt sammen med mad.

Det er vigtigt, at Ritonavir Mylan-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Den anbefalede dosis er:

- Hvis Ritonavir Mylan bruges til at booste virkningen af visse andre anti-hiv-lægemidler, er den sædvanlige dosis til voksne 1-2 tabletter en eller to gange dagligt. Se indlægssedlen for de anti-hiv-lægemidler, Ritonavir Mylan gives sammen med, for mere detaljerede anbefalinger om dosis.
- Hvis din læge ordinerer en fuld dosis, kan voksne patienter begynde med en dosis på 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter 12 timer senere, hvilket gradvist øges i en periode på højst 14 dage til den fulde dosis på 6 tabletter to gange dagligt (i alt 1.200 mg pr. dag). Børn (2-12 år) starter med en lavere dosis og fortsætter op til den maksimalt tilladte dosis for deres størrelse.

Din læge vil vejlede dig om den dosis, du skal tage.

Andre former af denne medicin kan være mere passende for børn, der har svært ved at sluge tabletter.

Du skal tage Ritonavir Mylan hver dag for at det kan medvirke til at kontrollere din hiv-infektion, uanset hvor meget bedre tilpas du føler dig. Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage Ritonavir Mylan efter anvisningerne, skal du straks kontakte lægen. I perioder med diarré kan din læge beslutte, at ekstra kontrol er nødvendig.

Sørg altid for at have tilstrækkeligt med Ritonavir Mylan på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospitalet, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med Ritonavir Mylan, indtil du kan få en ny forsyning.

#### **Hvis du har taget for meget Ritonavir Mylan**

Hvis du tager for meget ritonavir, kan du få en sovende eller prikkende fornemmelse eller andre unormale følefølelser i huden. Hvis du bliver klar over, at du har taget mere Ritonavir Mylan, end du skulle, skal du straks kontakte din læge eller skadestuen på det nærmeste hospital.

#### **Hvis du har glemt at tage Ritonavir Mylan**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis så hurtigt som muligt. Hvis det er lige før, du skulle have taget den næste dosis, skal du kun tage den. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Ritonavir Mylan**

Selv om du føler dig bedre tilpas, må du ikke holde op med at tage Ritonavir Mylan uden først at have talt med din læge. Ved at tage Ritonavir Mylan som det er ordineret af lægen, har du størst chance for at forsinke udviklingen af resistens mod medicinen.

### **4. Bivirkninger**

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjet indhold af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Når ritonavir anvendes sammen med andre antiretrovirale lægemidler, afhænger bivirkningerne ved ritonavir desuden af disse andre lægemidler.

Det er derfor vigtigt at læse afsnittet om bivirkninger omhyggeligt i de indlægssedler, der er vedlagt de andre lægemidler.

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- øvre og nedre mavepine
- opkastning
- diarré (kan være alvorlig)
- føle sig dårlig (kvalme)
- ansigtsrødme, varmfølelse
- hovedpine
- svimmelhed
- smerter i svælget
- hoste
- maveproblemer eller fordøjelsesbesvær
- en prikkende eller sovende fornemmelse i hænder, fødder eller omkring læberne og munden
- en følelse af svaghed/træthed
- dårlig smag i munden
- nerveskade, som kan give svaghed og smerte
- kløe
- udslæt
- led- og rygsmerter

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt (kan være rødt, hævet og kløende), alvorlige hævelser i huden og andre væv
- søvnløshed (insomni)
- angst
- forhøjet kolesterol
- forhøjede triglycerider
- urinsyreigt
- blødning fra mavesækken
- inflammation i leveren og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- øget vandladning
- nedsat nyrefunktion
- krampe (anfald)
- lavt antal blodplader i blodet
- tørst (dehydrering)
- unormalt kraftige menstruationer
- luft i maven (flatulens)
- appetitløshed
- mundsår
- ømhed i muskler (smerte), ømhed eller svækkelse
- feber
- væggtab
- resultater af laboratorietest: ændringer i resultaterne af blodprøver (såsom blodkemi og blodtal)
- forvirring
- svært ved at fastholde opmærksomheden
- sløret syn
- hævede hænder og fødder
- højt blodtryk
- lavt blodtryk og svimmelhed, når man rejser sig
- kuldefølelse i hænder og fødder
- akne

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- hjerteanfald
- sukkersyge (diabetes)
- nyresvigt

**Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlig eller livstruende hudreaktion, herunder blærer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- alvorlig overfølsomhedsreaktion (anafylaksi)
- højt indhold af sukker i blodet

**Ikke kendt:** hyppighed kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten

Fortæl det til din læge, hvis du får kvalme, kaster op eller får ondt i maven, da dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen. Du skal også fortælle det til din læge, hvis du får stivhed, ømhed og smerter i led (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær, da dette kan være tegn på knoglenekrose. Se også punkt 2 **Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Ritonavir Mylan.**

Hos nogle patienter med hæmofili A og B er der rapporteret om tilfælde af øget blødningstendens under behandling med ritonavir eller en anden proteasehæmmer. Skulle dette ske for dig, bør du øjeblikkeligt kontakte din læge.

Unormal leverfunktionstest, leverbetændelse (hepatitis) og i sjældne tilfælde gulsot er blevet rapporteret hos patienter, der tog ritonavir. Nogle patienter havde andre sygdomme og tog anden medicin. Patienter med leversygdom eller leverbetændelse kan opleve en forværring af leversygdommen.

Der er rapporteret om smerter, ømhed eller svaghed i musklerne samt muskelsvækkelse, især ved samtidig anvendelse af kolesterolsænkende medicin og antiretroviral kombinationsbehandling, herunder med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Muskelsygdomme har i sjældne tilfælde været alvorlige (rabdomyolyse). Hvis du oplever uforklarlige eller fortsatte smerter eller ømhed i musklerne, muskelsvækkelse eller kramper, skal du holde op med at tage medicinen, kontakte din læge hurtigst muligt eller tage på skadestuen på det nærmeste hospital.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer, som tyder på en allergisk reaktion, efter indtagelse af Ritonavir Mylan, f.eks. udslæt, nældefeber eller åndedrætsbesvær.

**Kontakt lægen eller apotekspersonalet, eller ring 112 hvis du har brug for hurtig hjælp, hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen eller beholderen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

For HPDE-flaske: anvendes inden for 45 dage efter åbning.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ritonavir Mylan indeholder:

- Aktivt stof: ritonavir. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer: copovidon; sorbitanlaurat; silica kolloid vandfri; natriumchlorid, natriumstearylfumarat, se punkt 2 "Ritonavir Mylan indeholder natrium".
- Tabletovertræk indeholder: hypromellose; titandioxid (E171); macrogoler; hydroxypropylcellulose; talcum; jernoxid gul (E172), silica kolloid vandfri; polysorbat 80.

### Udseende og pakningsstørrelser

Ritonavir Mylan filmovertrukne tabletter er gule, kapselformede og bikonvekse med facetslebet kant og præget med "M163 " på den ene side, den anden side er uden prægning.

Ritonavir Mylan filmovertrukne tabletter fås i en plastikbeholder med skruelåg og aluminiumsforsejling indeholdende 30, 90 eller 100 tabletter og i multipakninger af 90 tabletter bestående af 3 beholdere, hver indeholdende 30 tabletter. Plastikbeholderen indeholder et tørremiddel. Tørremidlet må ikke spises.

Fås også i blisterpakninger indeholdende 30 og 90 tabletter samt i perforerede enhedsdosisblisterpakninger med 30 x 1 og 90 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a 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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: + 49-800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**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**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 612 46921

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

**Sverige**

Viatrix AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.