

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur ritonavir 100 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 87,75 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, hylkislega filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 19,1 mm x 10,2 mm, kúpt báðum megin með skáskornum kanti, auðkennd með „M163“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ritonaviri er ætlað að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf próteasahemla sem gefnir eru samhliða í samsettri andretrovírumedferð hjá sjúklingum sem sýktir eru af eyðniveiru (HIV-1) (fullorðnir og börn 2 ára eða eldri) (sjá kafla 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun Ritonavir Viatris skal vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingu.

Skammtar

Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf annarra próteasahemla skal lesa samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir tiltekinn próteasahemil.

Eftirfarandi HIV-1 próteasahemlar hafa verið samþykktir til notkunar ásamt ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlvörfin, í eftirfarandi skömmtum.

Fullorðnir

Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring.

Fosamprenavir 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Lopinavir í samsetningu með ritonaviri (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eða 800 mg/200 mg.

Tipranavir 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Tipranavir ásamt ritonaviri á ekki að nota hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Darunavir 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretrovíruþýfjum. Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring má nota hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretrovíruþýfjum áður. Sjá SmPC darunavirs fyrir frekari upplýsingar um

skömmun einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með andretróvirulyfjum áður.

Darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróvirulyfjum.

Börn og unglingar

Notkun ritonavirs er ráðlögð handa börnum 2 ára og eldri. Varðandi frekari ráðleggingar um skammta er vísað í SmPC fyrir hvern og einn hinna próteasahemlanna sem samþykktir eru til samhliða notkunar með ritonaviri.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvarfaupplýsingar bentu til þess að nota mætti sömu skammta handa öldruðum sjúklingum(sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Vegna þess að ritonavir umbrotar að mestu leyti í lifur, má vera að nota megi ritonavir með varúð til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, háð því hvaða próteasahemill er gefinn samhliða. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun ritonavirs minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki má nota ritonavir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf hjá sjúklingum með lifrabilun með einkennum (sjá kafla 4.3). Vegna þess að ekki hafa farið fram rannsóknir á lyfjahlöfum hjá sjúklingum með stöðuga, alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur C) án einkenna, skal gæta varúðar við notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf, vegna þess að fram getur komið aukin þéttni próteasahemilsins sem notaður er samhliða. Sérstakar ráðleggingar um notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi fara eftir próteasahemlinum sem notaður er samhliða. Upplýsingar um sérstaka skömmun handa þessu sjúklingahópi er að finna í SmPC fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ritonavirs hjá börnum yngri en tveggja ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Ritonavir Viatrix filmuhúðaðar töflur eru til inntöku og á að taka þær inn með mat (sjá kafla 5.2).

Ritonavir Viatrix filmuhúðaðar töflur á að gleypa heilar og ekki á að tyggja, brjóta eða mylja þær.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnaða sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota ritonavir hjá sjúklingum með lifrabilun með einkennum.

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa leitt í ljós að ritonavir er öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A og CYP2D6. Áhrif ritonavirs á ensím eru hugsanlega skammtaháð (sjá kafla 5.1). Ekki má nota eftirtalin lyf samhliða ritonaviri og sé annað ekki tekið fram er um það að ræða að ritonavir gæti hamlað umbrotum lyfsins sem notað er samhliða og þannig aukið útsetningu fyrir því og hættu á aukaverkunum sem hafa klíniska þýðingu.

Tafla 2. Lyf sem eru ekki ráðlögð til notkunar með ritonaviri

Lyfjaflokkur	Lyf innan flokks	Rökstuðningur
Aukin og minnkuð þéttni lyfja sem notuð eru samhliða		
α_1 -blokkar	Alfuzosin	Aukin plasmabéttni alfuzosins sem getur leitt til alvarlegs lágþrýstings (sjá kafla 4.5)
Verkjalyf	Petidin, propoxyfen	Aukin plasmabéttni norpetidins og propoxyfens. Þar með aukin hættu á alvarlegri öndunarbælingu eða breytingum á blóðmynd, eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Lyf við hjartaöng	Ranolazin	Aukin plasmabéttni ranolazins sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)
Krabbameinslyf	Neratinib	Aukin plasmabéttni neratiníbs sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir, þar á meðal eiturverkanir á lifur (sjá kafla 4.5).
	Venetoclax	Aukin plasmabéttni venetoclax. Aukin hættu á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og á skammtastillingartímabilinu (sjá kafla 4.5)
Lyf við hjartsláttartruflunum	Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Aukin plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids, propafenons, kinidins. Þar með aukin hættu á hjartsláttartruflunum og öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
Sýklalyf	Fusidinsýra	Aukin plasmabéttni fusidinsýru og ritonavirs.
Andhistamin	Astemizol, terfenadin	Aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins. Þar með aukin hættu á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessara lyfja.
Þvagsýrugigtarlyf	Colchicin	Alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir hugsanlegar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).
Geðrofslyf/sefandi lyf	Lurasidon	Aukin plasmabéttni lurasidons sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5)

Lyfjaflokkur	Lyf innan flokks	Rökstuðningur
Ergotafleiður	Clozapin, pimozid	Aukin plasmabéttni clozapins og pimozids. Þar með aukin hætta á alvarlegum breytingum á blóðmynd eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessara lyfja.
	Quetiapin	Aukin plasmabéttni quetiapins sem getur valdið dái. Ekki á að gefa quetiapin samhliða (sjá kafla 4.5).
	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Aukin plasmabéttni ergotafleiða sem leiðir til bráðrar korndrjólacitrunar, þ.m.t. æðakrampa og blóðþurrðar.
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar	Cisaprid	Aukin plasmabéttni cisaprids. Þar með aukin hætta á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þess.
Blóðfitutemprandi lyf		
HMG Co-A reductasahemlar	Lovastatin, simvastatin	Aukin plasmabéttni lovastatins og simvastatins. Þar með aukin hætta á vöðvakvilla, meðal annars rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).
Hemill flutningspróteina þriglýceríða í frymisögnum (MTTP hemill)	Lomitapid	Aukin plasmabéttni lomitapids (sjá kafla 4.5)
Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar)	Avanafil	Aukin plasmabéttni avanafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
	Sildenafil	Ekki má nota sildenafil samhliða þegar það er einungis notað til meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi. Aukin plasmabéttni sildenafils. Þar með auknar líkur á aukaverkunum af völdum sildenafils (þ.m.t. lágþrýstingi og yfirliði). Sjá kafla 4.4 og kafla 4.5 varðandi samhliða notkun sildenafils hjá sjúklingum með ristuflanir.
	Vardenafil	Aukin plasmabéttni vardenafils (sjá kafla 4.4. og 4.5).
Róandi lyf/svefnlyf	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam	Aukin plasmabéttni clorazepats, diazepams, estazolams, flurazepams, midazolams sem gefið er með inntöku og triazolams. Þar með aukin hætta á mikilli slævingu og öndunarbælingu af völdum þessara lyfja (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu).

Lyfjaflokkur	Lyf innan flokks	Rökstuðningur
Minnkuð þéttni ritonavirs		
Náttúrulyf	Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort)	Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) vegna hættu á minni plasmaþéttni og minni klínískum áhrifum ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Leita skal upplýsinga um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við viðkomandi próteasahemil í SmPC lyfs fyrir viðkomandi próteasahemil.

Ritonavir er ekki lækning á HIV-1 sýkingu eða alnæmi. Sjúklingar sem nota ritonavir eða einhver önnur andretrovíruleyfi geta áfram fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-1 sýkingar. Því skulu lækningar sem hafa reynslu af meðferð sjúklinga með sjúkdóma tengda HIV áfram fylgjast náið með sjúklingunum.

Sjúklingar með fylgisjúkdóma

Sjúklingar með langvarandi niðurgang eða vanfrásog

Mælt er með auknu eftirliti komi fram niðurgangur. Tiltölulega há tíðni niðurgangs við meðferð með ritonaviri getur stefnt í voða frásogi og verkun (vegna minnkaðrar meðferðarfylgni) ritonavirs eða annarra lyfja sem notuð eru samhliða. Alvarleg og þrálát uppköst og/eða niðurgangur sem tengjast notkun ritonavirs geta einnig stefnt nýrnastarfsemi í hættu. Ráðlegt er að fylgjast með starfsemi nýrna hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreyrasýki

Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottnum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkupætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretrovíruleyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Íhuga skal hugsanlega brisbólgu ef fram koma klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofumælingum (eins og aukin sermispéttni lipasa eða amylasa) sem benda til brisbólgu. Leggja skal mat á sjúklinga sem fá þessi einkenni og ef brisbólga greinist skal stöðva meðferð með ritonaviri (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS))

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovíruleyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa

þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobakteria og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við enduruppbyggingu ónæmis; tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Lifransjúkdómur

Ekki má nota ritonavir handa sjúklingum með lifrabílu með einkennum (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef um er að ræða samhliða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem fyrir eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi virka lifrabólgu, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkennda starfshætti. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifransjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Nýrnasjúkdómur

Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við því að heildarúthreinsun ritonavirs minnki hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4.2).

Greint hefur verið frá nýrnabilun, skertri nýrnastarfsemi, kreatínínhækkun, blóðfosfatslækkun, píplukvilla í aðlægum nýrnapiplum (þar með talið Fanconi heilkenni) í tengslum við klíniska notkun tenofovir disoproxil fumarats (DF) (sjá kafla 4.8).

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknisáðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitrufanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal ritonavir með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við önnur lyf

HIV-próteasahemill notaður samhliða ritonaviri

Birtingarmynd milliverkana sem fram koma við samhliða notkun HIV-próteasahemla og lítils skammts af ritonaviri er háð því hvaða próteasahemill er notaður.

Lýsingu á verkunarmáta og hugsanlegum verkunarmáta sem liggur til grundvallar því hvernig milliverkanir próteasahemlanna koma fram er að finna í kafla 4.5. Einnig er vísað til SmPC, samantektar á eiginleikum lyfs, fyrir viðkomandi próteasahemil.

Tipranavir

Notkun tipranavirs samhliða ritonaviri 200 mg hefur verið tengd tilvikum um klíniska lifrabólgu og lifrabílu með einkennum, þar á meðal eru nokkur dauðsföll. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu B eða lifrabólgu C, vegna þess að þessir sjúklingar eru í aukinni hættu hvað varðar eitruverkanir á lifur. Ekki skal nota ritonavir í minni skömmtum en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring því minni skammtar gætu breytt verkun samsetningarinnar.

Fosamprenavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun fosamprenavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun samsetningarinnar og er því ekki mælt með notkun stærri skammta.

Atazanavir

Ekki hefur verið lagt klínískt mat á notkun atazanavirs ásamt ritonaviri í stærri skömmtum en 100 mg einu sinni á dag. Notkun stærri skammta ritonavirs getur breytt öryggi við notkun atazanavirs (áhrif á hjarta, gallrauðadreyri [hyperbilirubinemia]) og er því ekki ráðlögð. Einungis þegar atazanavir ásamt ritonaviri er gefið samhliða efavirenz ætti að íhuga aukningu á ritonavir skömmtum í 200 mg einu sinni á dag. Í því tilfelli er þörf á nánu klínisku eftirliti. Fyrir nánari upplýsingar er vísað í SmPC atazanavirs.

Önnur lyf sem eru ekki andretróveirulyf notuð samhliða ritonaviri

Eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur skal hafa í huga ef ritonavir er notað sem andretróveirulyf. Ekki má gera ráð fyrir að eftirfarandi varnaðarorð og varúðarreglur eigi einnig við þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, í skömmtunum 100 mg eða 200 mg. Þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf skal kynna sér nákvæmar upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur sem gilda fyrir viðkomandi próteasahemil og skal því leita upplýsinga í SmPC kafla 4.4, fyrir viðkomandi próteasahemil til að ákvarða hvort eftirfarandi upplýsingar eigi við.

Hemlar á fosfodiesterasa af gerð 5 (PDE5 hemlar)

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafil eða tadalafil er notað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem nota ritonavir. Gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og þessara lyfja valdi umtalsverðri aukningu á þéttni þeirra og geti leitt til aukaverkana á borð við lágþrýsting og langvarandi stinngu (sjá kafla 4.5). Ekki á að nota avanafil eða vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting (sjá kafla 4.3).

HMG-CoA reductasahemlar

Umbrot HMG-CoA reductasahemlanna simvastatins og lovastatins eru mjög háð CYP3A og því er ekki mælt með notkun ritonavirs samhliða simvastatini eða lovastatini vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef ritonavir er notað samtímis atorvastatini sem í minna mæli umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukið útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf ritonavirs. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð CYP3A og milliverkanir við ritonavir eru ólíklegar. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

Colchicin

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og öflugum CYP3A hemlum eins og ritonaviri (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Digoxin

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota digoxin því gert er ráð fyrir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins auki þéttni digoxins. Vera má að dragi úr aukinni þéttni digoxins með tímanum (sjá kafla 4.5).

Hjá sjúklingum sem nota digoxin þegar meðferð með ritonaviri hefst skal minnka skammt digoxins í hálfan venjulegan skammt sjúklinganna og í nokkrar vikur eftir að samhliða notkun ritonavirs og digoxins hefst þarf að fylgjast nánar með sjúklingunum en venjulega.

Hjá sjúklingum sem nota ritonavir þegar meðferð með digoxini hefst skal stilla skammt digoxins af í minni þrepum en almennt er gert. Á meðan skammturinn er stilltur af skal fylgjast nánar með þéttni digoxins en almennt er gert og breyta skal skömmtum eftir því sem þörf krefur, á grundvelli klínískra upplýsinga, hjartalínurits og þéttni digoxins.

Etinylestradiol

Íhuga skal notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað í meðferðarskömmum eða í litlum skömmtum vegna þess að líklegt er að ritonavir dragi úr verkun og hafi áhrif á blæðingar frá legi þegar það er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda estradiol.

Sykursterar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Trazodon

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun ritonavirs handa sjúklingum sem nota trazodon. Trazodon er hvarfefni CYP3A4 og gert er ráð fyrir að samhliða notkun með ritonaviri auki þéttni trazodons. Í milliverkanarannsóknunum með stökum skammti, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa aukaverkanirnar ógleði, sundl, lághrýstingur og yfirlið komið fram (sjá kafla 4.5).

Rivaroxaban

Ekki er mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem eru að fá rivaroxaban, vegna aukinnar blæðingarhættu (sjá kafla 4.5).

Riociguat

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir riociguati (sjá kafla 4.5).

Vorapaxar

Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir vorapaxari (sjá kafla 4.5).

Bedaquilin

Öflugir CYP3A4 hemlar eins og próteasahemlar geta aukið útsetningu fyrir bedaquilini sem getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini. Því á að forðast gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transamínösum (sjá kafla 4.5 og SmPC fyrir bedaquilin).

Delamanid

Samhliða gjöf delamanids og öflugra CYP3A hemla (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir umbrotsefni delamanids sem hefur verið tengt QTc lengingu. Ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er því ráðlagt að fylgjast mjög reglulega með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið (sjá kafla 4.5 og SmPC fyrir delamanid).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 87,75 mg af natríum í hverri töflu, sem jafngildir 4,4% af ráðlögðum heildardagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Hámarks dagskammtur þessa lyfs jafngildir 53% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums í fæðu hjá fullorðnum skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Natríum innihald Ritonavir telst hátt. Taka skal taka mið af því sér í lagi hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ritonavir hefur mikla sækni í ýmis ísóform cytochrom P450 (CYP) og getur hamlað oxun í eftirfarandi röð eftir sækni: CYP3A4 > CYP2D6. Notkun ritonavirs ásamt öðrum lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A getur valdið aukinni plasmabéttni þeirra lyfja sem gæti aukið eða lengt virkni þeirra og aukaverkanir. Fyrir ákveðin lyf (t.d. alprazolam) gildir að hamlandi áhrif ritonavirs á CYP3A4 geta minnkað með tímanum. Ritonavir hefur einnig mikla sækni í flutningspróteinið P-glycoprotein og getur hamlað verkun þess. Hamlandi áhrif ritonavirs (með eða án annarra próteasahemla) á P-gp verkun geta minnkað með tímanum (t.d. digoxin og fexofenadin - sjá töfluna „Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróvirulyf“ hér á eftir). Ritonavir getur örvað glucuronsamtengingu og oxun fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og þannig aukið umbrot sumra lyfja sem umbrotna eftir þessum leiðum, og það gæti valdið minni útsetningu fyrir þeim lyfjum og myndi minnka eða stytta lyfhrif þeirra.

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í SmPC fyrir próteasahemilinn sem gefinn er samhliða.

Lyf sem hafa áhrif á þéttni ritonavirs

Sermisþéttni ritonavirs getur minnkað við samhliða notkun jurtalyfja sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*). Þetta gerist vegna þess að jóhannesarjurt hvetur ensím sem umbrjóta lyf. Ekki má nota jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða því sem ritonavir er notað. Ef sjúklingur notar nú þegar jóhannesarjurt skal hætta notkuninni og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni ritonavirs aukist þegar hætt er að nota jóhannesarjurt. Vera má að breyta þurfi skammti ritonavirs. Hvetjandi áhrifin geta varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3).

Sermisþéttni ritonavirs getur breyst við samhliða notkun með ákveðnum lyfjum (t.d. fenytoin og rifampicin). Þessar milliverkanir eru taldar upp í töflum yfir milliverkanir hér fyrir aftan.

Lyf sem ritonavir hefur áhrif á

Í töflunum hér fyrir aftan eru taldar upp milliverkanir milli ritonavirs og próteasahemla, andretróvirulyfja sem ekki eru próteasahemlar og annarra lyfja sem ekki eru andretróvirulyf. Þessi upptalning á hvorki að fela í sér allar upplýsingar né vera alhliða. Það þarf að leita ráða í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvert og eitt lyf.

Tafla 3. Milliverkanir við lyf – Ritonavir ásamt próteasahemlum

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem er notað samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Lyf sem er lagt mat á	AUC	C _{min}
Atazanavir	300 mg með 24 klst.millibili	100 mg með 24 klst.millibili	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2-falt	↑ 11-falt ↑ 3-7-falt
Ritonavir eykur sermisþéttni atazanavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun atazanavirs 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem áður höfðu verið í meðferð. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á SmPC atazanavirs.					
Darunavir	600 mg stakur skammtur	100 mg með 12 klst. millibili	Darunavir	↑ 14-falt	
Ritonavir eykur sermisþéttni darunavirs vegna hömlunar á CYP3A. Gefa verður darunavir ásamt ritonaviri til að tryggja lyfhrif þess. Skammtar ritonavirs hærri en 100 mg tvisvar á dag með darunavir hafa ekki verið rannsakaðir. Varðandi frekari upplýsingar er bent á SmPC darunavirs.					
Fosamprenavir	700 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Amprenavir	↑ 2,4-falt	↑ 11-falt
Ritaonavir eykur sermisþéttni amprenavirs (úr fosaprenaviri) vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt er að nota fosamprenavir ásamt ritonaviri til að tryggja verkun þess. Klínískar rannsóknir staðfestu öryggi og verkun fosamprenavirs 700 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ritonavir í stærri skömmtum en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hefur ekki verið rannsakað með fosamprenaviri. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á SmPC fosamprenavirs.					
Indinavir	800 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Indinavir ² Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	EÁ EÁ
Ritonavir eykur sermisþéttni indinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfin næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Gæta skal varúðar við samhliða notkun ritonavirs (100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og indinavirs (800 mg tvisvar sinnum á sólarhring) vegna þess að aukin hætta getur verið á nýrnasteinakvilla (nephrolithiasis).					
Nelfinavir	1.250 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst.millibili	Nelfinavir	↑ 20 til 39%	EÁ
Ritonavir eykur sermisþéttni nelfinavirs vegna hömlunar á CYP3A4. Viðeigandi skammtar fyrir þessa samsetningu með tilliti til verkunar og öryggis hafa ekki verið ákvarðaðir. Lágmarksávinningur af notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörfin næst með skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.					
Tipranavir	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 12 klst. millibili	Tipranavir Ritonavir	↑ 11-falt ↓ 40%	↑ 29-falt EÁ
Ritonavir eykur styrk tipranavirs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Tipranavir verður að gefa ásamt litlum skammti af ritonaviri til að tryggja verkun þess. Ekki skal nota minni skammta af ritonaviri en 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, vegna þess að þeir geta haft áhrif á verkun samsetningarinnar. Varðandi frekari upplýsingar er læknum bent á SmPC tipranavirs.					

EÁ: Ekki ákvarðað.

¹. Byggt á víxlrannsókn með samanburði við atazanavir 400 mg einu sinni á dag, eitt sér.

². Byggt á víxlrannsókn með samanburði við indinavir 800 mg þrisvar sinnum á sólarhring, eitt sér.

Tafla 4. Milliverkanir við lyf - Ritonavir ásamt andretróveirulyfjum öðrum en próteasahemlum

Lyf sem er notað samhliða	Skammtur lyfs sem er notað samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Lyf sem er lagt mat á	AUC	C _{min}
Maraviroc	100 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir eykur styrk maravirocs í blóði vegna CYP3A hömlunar. Gefa má maraviroc með ritonaviri til að auka útsetningu fyrir maraviroci. Varðandi frekari upplýsingar er bent á SmPC fyrir maraviroc.					

Lyf sem er notað samhliða	Skammtur lyfs sem er notað samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Lyf sem er lagt mat á	AUC	C _{min}
Raltegravir	400 mg stakur skammtur	100 mg með 12 klst. millibili	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Samhliða notkun ritonavirs og raltegravirs getur leitt til minnkaðrar þéttni raltegravirs.					

Tafla 5. Áhrif ritonavirs á lyf sem notuð eru samhliða, önnur en andretróveirulyf

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Alfa ₁ -blokkar				
Alfuzosin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni alfuzosins (sjá kafla 4.3).			
Amfetamínafleiður				
Amfetamín	Ef ritonavir er notað sem andretróveirulyf er líklegt að það hamli CYP2D6 og þar með er búist við að það auki þéttni amfetamíns og afleiða þess. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf er notuð samhliða ritonaviri, þegar það er notað sem andretróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Verkjalýf				
Buprenorphin	16 mg með 24 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphin			↑ 33%	↑ 108%
Glucuroníð umbrotsefni			↔	↔
Aukin plasmabéttni buphrenorphins og virkra umbrotsefna þess olli ekki klínískt marktækum breytingum á lyfhrifum hjá sjúklingum með þol gegn ópíóíðum. Því má vera að ekki þurfi að breyta skammti buprenorphins eða ritonavirs þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Þegar ritonavir er notað samhliða öðrum próteasahemli og buprenorphini skal leita upplýsinga í SmPC fyrir próteasahemilinn sem notaður er samhliða, hvað varðar sértækar upplýsingar um skömmtnun.				
Petidin, propoxyfen	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni norpetidins og propoxyfens (sjá kafla 4.3).			
Fentanyl	Búist er við að ritonavir auki plasmabéttni fentanyls vegna þess að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4. Mælt er með nákvæmu eftirliti með verkun og aukaverkunum (þar með talið öndunarbæling) þegar fentanyl er notað samhliða ritonaviri.			
Metadon ¹	5 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 36%	↓ 38%
Nauðsynlegt getur verið að auka skammta metadons þegar það er notað samhliða ritonaviri hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, vegna hvetjandi áhrifa þess á glucuronsamtengingu. Íhuga skal breytingu á skömmtnum, byggt á klínískri svörum sjúklingsins við metadonmeðferðinni.				
Morfin	Þéttni morfins getur minnkað vegna hvötunar ritonavirs á glucuronsamtengingu, sé það notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.			
Lyf við hjartaöng				
Ranolazin	Vegna hömlunar CYP3A af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni ranolazins aukist. Ekki má gefa lyfið samhliða ranolazini (sjá kafla 4.3)			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Lyf við hjartsláttartruflunum				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni amiodarons, bepridils, dronedarons, encainids, flecainids, propafenons og kinidins (sjá kafla 4.3).			
Digoxin	0,5 mg stakur skammtur í bláæð	300 mg á 12 klst. fresti í 3 daga	↑ 86%	EÁ
	0,4 mg stakur skammtur til inntöku	200 mg á 12 klst. fresti í 13 daga	↑ 22%	↔
Verið getur að milliverkunin verði vegna áhrifa ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, á P-glycopróteinmiðlað útfærði digoxins. Með tímanum getur dregið úr aukinni þéttni digoxins sem kemur fram hjá sjúklingum sem nota ritonavir, vegna hvötunar (induction) (sjá kafla 4.4).				
Astmalyf				
Teofyllin ¹	3 mg/kg með 8 klst. millibili	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 43%	↓ 32%
Nauðsynlegt getur verið að auka skammta teofyllins þegar það er gefið samhliða ritonaviri, vegna hvötunar á CYP1A2.				
Krabbameinslyf og kínasahemlar				
Afatinib	20 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/1 klst. fyrir	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/samhliða gjöf	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili/6 klst. eftir	↑ 11%	↑ 5%
Þéttni í sermi getur aukist vegna hömlunar á BCRP (breast cancer resistance protein) og bráðrar P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Umfang AUC og C _{max} aukningar fer eftir tímasetningu ritonavir gjafar. Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs samhliða ritonaviri (sjá SmPC fyrir afatinib). Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi.				
Abemaciclib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs.			
Forðast skal samhliða gjöf abemaciclibs og ritonavirs. Ef samhliða gjöf er talin óhjákvæmileg skal fylgja ráðleggingum um skammtaaðlögun sem finna má í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi.				
Apalutamid	Apalutamid er í meðallagi öflugur CYP3A4 virki og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir ritonaviri og hugsanlegrar skerðingar á veirufæðilegri svörun. Auk þess getur styrkur í blóði hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til hugsanlegra alvarlegra aukaverkana þ.m.t. krampa.			
Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og apalutamids.				
Ceritinib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Gæta skal varúðar við gjöf ceritinib samhliða ritonaviri. Sjá SmPC fyrir ceritinib fyrir ráðleggingar um skammtaaðlögun. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.			
Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastin	Þéttni í sermi getur hækkað þegar ritonavir er gefið samhliða og hætta á aukaverkunum því aukist.			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Fostamatínib	Samhliða gjöf fostamatínibs með rítónavír kann að auka útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatínibs sem getur leitt til skammtaháðra aukaverkana á borð við eiturverkun á lifur, daufkyrningafæð, háþrýsting eða niðurgang. Fylgja skal ráðleggingum um lækun skammta sem er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatínib ef slík tilvik koma upp.			
Encorafenib	Styrkur í blóði getur hækkað við samhliða notkun með ritonaviri sem getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum, þar með talið alvarlegum aukaverkunum eins og lengingu á QT-bili. Forðast skal samhliða notkun encorafenibs og ritonavirs. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir, skal fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til öryggis.			
Ibrutinib	Þéttni ibrutinibs í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs, sem getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum, þ.m.t. hættu á æxlislysuheilkenni. Forðast skal samhliða gjöf ibrutinibs og ritonavirs. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota ritonavir skal minnka skammt ibrutinibs í 140 mg og hafa náðið eftirlit með sjúklingnum með tilliti til eiturverkana.			
Neratinib	Sermisþéttni getur aukist vegna CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs.			
Venetoclax	Ekki má nota neratinib samhliða ritonaviri vegna hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum, þ.m.t. eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.3). Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislysuheilkenni við upphafsskammt og meðan á skammtaaukningartímabilinu stendur (sjá kafla 4.3 og lesið SmPC fyrir venetoclax). Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabili og eru á föstum skammti daglega skal minnka skammt venetoclax um að minnsta kosti 75% þegar það er notað ásamt öflugum CYP3A hemlum (sjá leiðbeiningar um skammta í SmPC fyrir venetoclax).			
Segavarnarlyf				
Dabigatran etexilat				
Edoxaban				
Rivaroxaban	10 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaxar	Hömlun á CYP3A og P-gp leiðir til aukins plasmastyrks og lyfhrifa rivaroxabans sem getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Þar af leiðandi er ekki mælt með notkun ritonavirs hjá sjúklingum sem fá rivaroxaban. Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf vorapaxar samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir vorapaxar).			
Warfarin	5 mg stakur skammtur	400 mg með 12 klst. millibili		
S-Warfarin			↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
Hvötun CYP1A2 og CYP2C9 leiðir til minni þéttni R-warfarins en virðist hafa lítil áhrif á S-warfarin þegar það er notað samhliða ritonaviri. Minni þéttni R-warfarins getur leitt til minni segavarnar og því er mælt með eftirliti með blóðstorkupáttum þegar warfarin er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf.				
Krampastillandi lyf				
Carbamazepin	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabættu carbamazepins. Ráðlagt er að viðhafa náðið eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar carbamazepin er gefið samhliða ritonaviri.			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andrertróveirulyf hvatar oxun í gegnum CYP2C9 og glucuronsamtengingu og er sökum þessa talið draga úr plasmabéttni krampastillandi lyfja. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með þéttni í sermi eða verkun, þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri. Fenytoin getur dregið úr þéttni ritonavirs í sermi.			
Þunglyndislyf				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Líklegt er að ritonavir, notað sem andrertróveirulyf, hamli CYP2D6 og er sökum þess talið auka þéttni imipramins, amitriptylins, nortriptylins, fluoxetins, paroxetins og sertralins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri, notað sem andrertróveirulyf (sjá kafla 4.4).			
Desipramin	100 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 145%	↑ 22%
AUC fyrir 2-hydroxy umbrotsefnið minnkaði um 15% og C _{max} um 67%. Mælt er með því að minnka skammta desipramins þegar það er notað samhliða ritonaviri, notað sem andrertróveirulyf.				
Trazodon	50 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 2,4-falt	↑ 34%
Fram kom aukin tíðni aukaverkana sem tengjast trazodoni þegar það var gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andrertróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Gæta skal varúðar þegar trazodon er notað samhliða ritonaviri. Hefja skal meðferð með minnsta skammti af trazodoni og fylgjast með klíniskri svörun og hvernig það þolist.				
Lyf við þvagsýrugigt				
Colchicin	Búast má við því að þéttni colchicins aukist þegar það er gefið samhliða ritonaviri. Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og ritonaviri (CYP3A og P-gp hemlum) hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Varðandi frekari upplýsingar er bent á SmPC fyrir colchicin.			
Andhistamin				
Astemizol, terfenadin	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins (sjá kafla 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir getur haft áhrif á P-glycopróteinmiðlað útfærði fexofenadins, hvort sem það er notað sem andrertróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Þessi áhrif geta leitt til aukinnar þéttni fexofenadins. Dregið getur úr aukinni þéttni fexofenadins með tímanum vegna hvötunar (induction).			
Loratadin	Líklegt er að ritonavir, notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andrertróveirulyf, hamli CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni loratadins. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar loratadin er gefið samhliða ritonaviri.			
Lyf gegn sýkingum				
Fusidinsýra	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni bæði fusidinsýru og ritonavirs (sjá kafla 4.3).			
Rifabutin ¹	150 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 4-falt	↑ 2,5-falt
25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin-umbrotsefni			↑ 38-falt	↑ 16-falt

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
	Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt rifabutins í 150 mg 3 sinnum í viku þegar ritonavir er notað samhliða ákveðnum próteasahemlum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Leita skal nánari upplýsinga í SmPC fyrir viðkomandi próteasahemil. Hafa skal í huga opinberar ráðleggingar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV-sýktum sjúklingum.			
Rifampicin	Rifampicin getur örvað efnaskipti ritonavirs, en takmarkaðar upplýsingar benda til þess að þegar stórir skammtar af ritonaviri (600 mg tvisvar á dag) eru gefnir samhliða rifampicini verði viðbótar örvandi áhrif rifampicins lítil og hafi engin klínískt marktæk áhrif á þéttni ritonavirs í háskammta meðferð með ritonaviri. Áhrif ritonavirs á rifampicin eru ekki þekkt.			
Voriconazol	200 mg með 12 klst. millibili	100 mg með 12 klst. millibili	↓ 39%	↓ 24%
	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og ritonavirs þegar það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, nema ef mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlætir notkun voriconazols.			
Atovaquon	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretróveirulyf, hvatar glucuronsamtengingu og er sökum þess talið draga úr plasmabéttni atovaquons. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með sermisþéttni og verkun þegar atovaquon er gefið samhliða ritonaviri.			
Bedaquilin	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn á milliverkunum með stökum skammti af bedaquilini og endurteknum skömmtum af lopinaviri/ritonaviri jókst AUC fyrir bedaquilin um 22%. Þessi aukning er líklega vegna ritonavirs og greinilegri áhrif geta sést við samhliða gjöf í langan tíma. Vegna hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini á að forðast samhliða gjöf. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og að fylgst sé með transamínösum (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir bedaquilin).			
Clarithromycin	500 mg með 12 klst. millibili	200 mg með 8 klst. millibili	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycin umbrotsefni			↓ 100%	↓ 99%
	Vegna stórs skammtabils (therapeutic window) clarithromycins ætti ekki að vera þörf á að minnka skammta hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki skal nota stærri skammta af clarithromycini en 1 g á dag, samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga að minnka skammta clarithromycins. Hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins á bilinu 30 til 60 ml/mín. skal minnka skammtinn um 50%. Hjá sjúklingum með minni úthreinsun kreatínins en 30 ml/mín. skal minnka skammtinn um 75%.			
Delamanid	Rannsóknir á milliverkunum með ritonaviri eingöngu liggja ekki fyrir. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á milliverkunum með delamanidi 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og lopinaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga jókst útsetningin fyrir umbrotsefni delamanids DM-6705 um 30%. Vegna hættu á QTc lengingu í tengslum við DM-6705 ef samhliða gjöf delamanids og ritonavirs er talin nauðsynleg er mjög reglulegt eftirlit með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið ráðlagt (sjá kafla 4.4 og SmPC delamanids).			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Erytromycin, itraconazol	Ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretrovíurlyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabætti erytromycins og itraconazols. Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar erytromycin eða itraconazol er gefið samhliða ritonaviri.			
Ketoconazol	200 mg daglega	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 3,4-falt	↑ 55%
	Ritonavir hamlar CYP3A4 miðluðum umbrotum ketoconazols. Íhuga skal að minnka skammta ketoconazols sökum aukinnar tíðni aukaverkana frá meltingarfærum og lifur, þegar það er gefið samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretrovíurlyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf.			
Sulfametoxazol/ trimetoprim ²	800 mg/160 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 20%/↑ 20%	↔
	Breyting á skömmtum sulfametoxazols/trimetoprims vegna samhliða notkunar með ritonaviri ætti ekki að vera nauðsynleg.			
Geðrofslyf/sefandi lyf				
Clozapin, pimozid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabætti clozapins og pimozids (sjá kafla 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir notað sem andretrovíurlyf, hamlar líklega CYP2D6 og er sökum þess talið auka þétti haloperidols, risperidons og tioridazins. Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri þegar það er notað sem andretrovíurlyf.			
Lurasidon	Vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs. er gert ráð fyrir aukinni þétti lurasidons. Ekki má gefa lyfið samhliða lurasidoni (sjá kafla 4.3).			
Quetiapín	Búast má við aukinni þétti quetiapins vegna hömlunar ritonavirs á CYP3A. Ekki á að nota ritonavir og quetiapín samhliða þar sem það getur aukið quetiapintengdar eiturverkanir (sjá kafla 4.3).			
β₂-örvi (langvirkur)				
Salmeterol	Ritonavir hamlar CYP3A4 og þess vegna má búast við áberandi aukningu á styrk salmeterols í plasma. Því er samhliða notkun ekki ráðlögð.			
Kalsíumgangalokar				
Amlodipín, diltiazem, nifedipín	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf eða sem andretrovíurlyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabætti kalsíumgangaloka. Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.			
Endóthelín blokkar				
Bosentan	Þegar bosentan og ritonavir eru gefin samhliða þá eykst hámarksþétti (C _{max}) við jafnvægi (steady state) og flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir bosentan.			
Riociguat	Þétti í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum ritonavirs. Ekki er mælt með gjöf riociguats samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir riociguat).			
Ergotafleiður				
Dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabætti ergotafleiða (sjá kafla 4.3).			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar				
Cisaprid	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni cisaprids (sjá kafla 4.3).			
Veirusýkingarlyf með beina verkun á lifrabólguveiru C				
Glecaprevir/pibrentasvir	Sermisþéttni getur aukist vegna hömlunar P-glýkópróteins, BCRP og OATP1B af völdum ritónavirs. Ekki er mælt með samhliða gjöf glecaprevirs/pibrentasvirs og ritonavirs vegna þess að aukin útsetning fyrir glecapreviri leiðir til aukinnar hættu á hækkun á ALAT.			
HCV próteasahemlar				
Simeprevir	200 mg daglega	100 mg með 12 klst. millibili	↑ 7,2-falt	↑ 4,7-falt
Ritonavir eykur plasmabéttni simeprevirs sem er afleiðing af CYP3A4 hömlun. Ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs og simeprevirs.				
HMG-Co-A reductasahemlar				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Við því er búist að plasmabéttni HMG-CoA reductasahemla sem eru verulega háðir CYP3A umbroti, til dæmis lovastatins og simvastatins, muni aukast umtalsvert við samhliða notkun þeirra og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Vegna þess að aukin þéttni lovastatins og simvastatins getur valdið aukinni hættu á að sjúklingar fái vöðvakvilla (myopathy), þar á meðal rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) má ekki nota þessi lyf samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3). Umbrot atorvastatins eru minna háð CYP3A. Þó brotthvarf rosuvastatins sé ekki háð CYP3A, hefur sést aukin útsetning fyrir rosuvastatini við samhliða gjöf með ritonaviri. Verkunarmátinn sem liggur til grundvallar þessari milliverkun er ekki þekktur, en gæti verið vegna hömlunar flutningspróteina. Við samhliða notkun með ritonaviri, hvort sem það er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf skal nota minnsta mögulega skammt atorvastatins eða rosuvastatins. Umbrot pravastatins og fluvastatins eru óháð CYP3A og ekki er búist við milliverkun við ritonavir. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.			
Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón				
Etinylestradiol	50 µg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 40%	↓ 32%
Vegna minni þéttni etinylestradiols skal íhuga notkun sæðishindrandi getnaðarvarna eða annarra getnaðarvarna sem ekki innihalda hormón þegar ritonavir er notað samhliða, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Líklegt er að ritonavir hafi áhrif á blæðingar frá legi og dragi úr verkun getnaðarvarna sem innihalda estradiol (sjá kafla 4.4).				
Ónæmisbælandi lyf				
Ciclosporin, tacrolimus, everolimus	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A4 og er sökum þess talið auka plasmabéttni ciclosporins, tacrolimus og everolimus. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða ritonaviri.			
Blóðfitutemprandi lyf				
Lomitapid	CYP3A4-hemlar auka útsetningu fyrir lomitapidi og öflugir hemlar auka útsetninguna um það bil 27-falt. Vegna hömlunar CYP3A af völdum ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni lomitapids aukist. Ekki má nota ritonavir samhliða lomitapidi (sjá SmPC fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Fosfodiesterasahemlar (PDE5)				
Avanafil	50 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 13-falt	↑ 2,4-falt
Sildenafil	100 mg stakur skammtur	500 mg með 12 klst. millibili	↑ 11-falt	↑ 4-falt
Gæta skal varúðar við samhliða notkun sildenafil til meðferðar á rístruflunum og ritonavirs hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og undir engum kringumstæðum skulu skammtar sildenafil vera stærri en 25 mg á 48 klst. (sjá einnig kafla 4.4). Ekki má nota sildenafil samhliða ritonaviri handa sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.3).				
Tadalafil	20 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 124%	↔
Gæta skal varúðar við samhliða notkun tadalafil við rístruflunum og ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og nota skal skerta skammta sem ekki eru stærri en 10 mg af tadalafil á 72 klst. fresti, ásamt auknu eftirliti með aukaverkunum (sjá kafla 4.4).				
Þegar tadalafil er notað samtímis ritonaviri hjá sjúklingum sem eru með lungnaháþrýsting, er vísað í SmPC tadalafil.				
Vardenafil	5 mg stakur skammtur	600 mg með 12 klst. millibili	↑ 49 falt	↑ 13-falt
Ekki á að nota vardenafil samhliða ritonaviri (sjá kafla 4.3).				
Róandi lyf/svefnlyf				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam sem gefið er með inntöku eða inndælingu	Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni clorazepats, diazepam, estazolams og flurazepam (sjá kafla 4.3). Midazolam umbrotar mikið fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða notkun með ritonaviri getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. Ekki hefur farið fram nein milliverkanarannsókn á samhliða notkun ritonavirs og benzodiazepina. Á grundvelli upplýsinga um aðra CYP3A4 hema er gert ráð fyrir að plasmabéttni midazolams verði umtalsvert meiri þegar midazolam er gefið með inntöku. Þess vegna á ekki að nota ritonavir samhliða midazolami sem gefið er með inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun ritonavirs og midazolams sem gefið er með inndælingu. Upplýsingar um samhliða notkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra próteasahemla benda til þess að plasmabéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt. Ef ritonavir er notað samhliða midazolami sem gefið er með inndælingu skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en einn skammtur.			
Triazolam	0,125 mg stakur skammtur	200 mg í 4 skömmtum	↑ > 20_falt	↑ 87%
Ekki má nota ritonavir samhliða vegna þess að slíkri samhliða notkun fylgir líklega aukin plasmabéttni triazolams (sjá kafla 4.3).				
Petidin	50 mg stakur skammtur til inntöku	500 mg með 12 klst. millibili	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin-umbrotsefni			↑ 47%	↑ 87%

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Ekki má nota ritonavir samhliða petidini vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins, sem hefur bæði verkjastillandi áhrif og örvandi áhrif á miðtaugakerfið. Aukin þéttni norpetidins getur aukið hættu á áhrifum á miðtaugakerfið (t.d. krampar), sjá kafla 4.3.				
Alprazolam	1 mg stakur skammtur	200 mg með 12 klst. millibili í 2 daga 500 mg með 12 klst. millibili í 10 daga	↑ 2,5-falt ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Eftir að ritonavir var gefið kom fram hömlun á umbrotum alprazolams. Eftir að ritonavir hafði verið notað í 10 daga sást engin hömlun af völdum þess. Gæta skal varúðar fyrstu dagana þegar alprazolam er notað samhliða ritonaviri, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, þar til umbrot alprazolams hafa aukist.				
Buspiron	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni buspirons. Ráðlagt er að viðhafa náð eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar buspiron er gefið samhliða ritonaviri.			
Svefnlyf				
Zolpidem	5 mg	200 mg í 4 skömmtum	↑ 28%	↑ 22%
Nota má zolpidem og ritonavir samhliða, en hafa skal náð eftirlit með óhóflegum róandi áhrifum.				
Lyf til að hætta reykingum				
Bupropion	150	100 með 12 klst. millibili	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 með 12 klst. millibili	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion er aðallega umbrotið af CYP2B6. Búast má við lægri styrk bupropions við samhliða gjöf með ritonaviri í endurteknum skömmtum. Þessi áhrif eru talin vera vegna virkjunar á umbrotum bupropions. Þrátt fyrir þetta á ekki að nota meira en ráðlagða skammta af bupropioni því ritonavir hefur einnig sýnt hamlandi áhrif á CYP2B6 <i>in vitro</i> . Við skammtíma notkun ritonavirs í lágum skömmtum (200 mg tvisvar á dag í 2 daga) með bupropioni sáust ekki marktækar milliverkanir öfugt við sem sést við langtíma notkun ritonavirs, sem bendir til að lækkun á styrk bupropions eigi sér stað nokkrum dögum eftir að samhliða gjöf með ritonaviri hefst.				
Sterar				
Fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon, til innöndunar, inndælingar eða í nef.	Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushings-heilkenni og bælingu nýrnahefna (í rannsókninni reyndist plasmabéttni kortisóls hafa minnkað um 86%), hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonprópiónat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, t.d. budesonids og triamcinolons. Þar af leiðir að ekki er mælt með samhliða notkun ritonavirs, hvort sem það er notað sem andretróveirulyf eða til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.			

Lyf sem notað er samhliða	Skammtur lyfs sem notað er samhliða (mg)	Skammtur ritonavirs (mg)	Áhrif á AUC lyfsins sem gefið er samhliða	Áhrif á C _{max} lyfsins sem gefið er samhliða
Dexametason	Ritonavir sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eða sem andretróveirulyf, hamlar CYP3A og er sökum þess talið auka plasmabéttni dexametasons. Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar dexametason er gefið samhliða ritonaviri.			
Prednisolon	20 mg	200 mg með 12 klst. millibili	↑ 28%	↑ 9%
Ráðlagt er að viðhafa náði eftirlit með verkun og aukaverkunum þegar prednisolon er gefið samhliða ritonaviri. AUC fyrir umbrotsefnið prednisolon jókst um 37% eftir 4 daga notkun með ritonaviri og um 28% eftir 14 daga notkun ritonavirs.				
Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum				
Levotyroxine	Tilkynnt hefur verið um tilvik eftir markaðssetningu sem benda til hugsanlegra milliverkana milli lyfja sem innihalda ritonavir annars vegar og levotyroxins hins vegar. Fylgjast skal með skjaldkirtilsörvandi hormóni (TSH) hjá sjúklingum sem fá meðferð með levotyroxini að minnsta kosti fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með ritonaviri hefst og/eða lýkur.			
EÁ: Ekki ákvarðað				
¹ .Byggt á samanburði samhliða hópa.				
² . Sulfametoxazol var gefið samhliða trimetoprimi.				

Greint hefur verið frá atvikum tengdum hjarta og taugakerfi þegar ritonavir hefur verið gefið samhliða disopyramidi, mexiletini eða nefazodoni. Ekki er hægt að útiloka að um milliverkanir lyfja sé að ræða.

Vegna þess að ritonavir er mikið próteinbundið skal til viðbótar ofangreindum aukaverkunum hafa í huga hugsanlega aukningu á verkun og eiturverkunum vegna útruðnings lyfsins úr próteinbindingu af völdum lyfja sem notuð eru samhliða.

Mikilvægar upplýsingar varðandi milliverkanir þegar ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf er einnig að finna í SmPC próteasahemilinn sem notaður er samhliða.

Prótónpumpuhemlar og H₂ blokkar

Prótónpumpuhemlar og H₂ blokkar (t.d. omeprazol eða ranitidin) geta lækkað styrk próteasahemla sem gefnir eru samhliða. Varðandi sértækar upplýsingar um áhrif samhliða gefins sýruminnkandi lyfs er vísað í SmPC próteasahemilsins sem gefinn er samhliða. Miðað við rannsóknir á milliverkunum ritonavirs gefið með öðrum próteasahemlum (lopinavir/ritonavir, atazanavir) hefur samhliða gjöf omeprazols eða ranitidins ekki marktæk áhrif á virkni ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þrátt fyrir litla breytingu á útsetningu (u.þ.b. 6 -18%).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Mikill fjöldi (> 6.100 lifandi fædd börn) þungaðra kvenna hefur notað ritonavir á meðgöngu, af þeim fjölda höfðu mæður 2.800 lifandi fæddra barna notað lyfið á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Þessar upplýsingar vísa að mestu til notkunar þar sem ritonavir var notað ásamt öðrum lyfjum og ekki í meðferðarskömmum ritonavirs heldur minni skömmum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla. Þessar upplýsingar benda ekki til aukins hlutfalls fæðingargalla, samanborið við hlutfallið sem kemur fram í lýðgrunduðu (poulation based) eftirlitskerfi með fæðingargöllum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Ritonavir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf krefur.

Ritonavir milliverkar við getnaðarvarnarlyf til inntöku. Meðan á meðferð stendur skal því nota aðra, örugga og tryggja getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Takmörkuð birt gögn greina frá að ritonavir sé til staðar í brjóstamjólk.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ritonavirs á brjóstmylking eða áhrif lyfsins á mjólkurmyndun. Vegna möguleika á (1) HIV-smiti (hjá HIV-neikvæðum ungbörnum), (2) þróun ónæmra veira (hjá HIV-jákvæðum ungbörnum) og (3) alvarlegum aukaverkunum á brjóstmylking skulu konur með HIV ekki hafa barn á brjósti ef þær eru á meðferð með ritonaviri.

Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif ritonavirs á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa ritonavirs á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sundl er þekkt aukaverkun sem ætti að hafa í huga við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir sem tengjast notkun ritonavirs sem notað er til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf eru háðar viðkomandi próteasahemli sem notaður er samhliða. Upplýsingar um aukaverkanir er að finna í SmPC fyrir viðkomandi próteasahemil.

Aukaverkanir hjá fullorðnum sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Algengustu aukaverkanirnar sem hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá ritonavitr eitt og sér eða í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum eru aukaverkanir frá meltingarvegi (þar á meðal niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar)), truflanir á taugaboðum (þar á meðal náladofi og dofi í munnholi) og þreyta/þróttleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi í meðallagi alvarlegum til alvarlegum aukaverkunum sem hugsanlega eða líklega tengjast ritonaviri. Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Aukaverkanir sem flokkaðar eru undir tíðni ekki þekkt komu fram eftir markaðssetningu.

Tafla 6. Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Fækkun hvítra blóðkorna, minnkun blóðrauða, fækkun daufkyrninga, fjölgun rauðkyrninga, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Fjölgun daufkyrninga
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi, þar á meðal ofsakláði og bjúgur í andliti
	Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmi

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkólesterólhækkun, blóðþríglyseríðahækkun, þvagsýrugigt, bjúgur og útlímabjúgur, vökvaskortur (venjulega ásamt einkennum frá meltingarfærum)
	Sjaldgæfar	Sykursýki
	Mjög sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðskynstruflanir, dofi/náladofi í munni og útlimum, höfuðverkur, sundl, útlægur taugakvilli
	Algengar	Svefnleysi, kvíði, rugl, athyglisbrestur, yfirlið, krampar
Augu	Algengar	Þokusýn
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartadrep
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur þar á meðal stöðubundinn lágþrýstingur, útlimakuldi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Kokbólga, verkur í munnkoki, hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir (í efri og neðri hluta kviðar), ógleði, niðurgangur (þar á meðal mjög mikill niðurgangur með ójafnvægi blóðsalta), uppköst, meltingartruflanir
	Algengar	Lystarleysi, vindgangur, sár í munni, blæðingar í meltingarvegi, vélindabakflæðissjúkdómur, brisbólga
Lifur og gall	Algengar	Lifrabólga (þar með talið hækkun á AST, ALT, GGT), hækkun á bilirubini í blóði (þ.m.t. gula)
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði, útbrot (þar með talið ertiroði og dröfnuörðuútbrot)
	Algengar	Þrymlabólur
	Mjög sjaldgæfar	Stevens Johnson heilkenni, drep í húðþekju
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Liðverkir og bakverkir
	Algengar	Vöðvaþroti, rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis), vöðvaverkir, vöðvakvilli/aukning á kreatínínasa (CPK)
Nýru og þvagfæri	Algengar	Aukin þvaglát, skert nýrnastarfsemi (t.d. minnkuð þvagmyndun og kreatínínhækkun)
	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnasteinar
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Asatiðir (menorrhagia)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta þar með talið þróttleysi, skyndilegur andlitsroði og hitakóf
	Algengar	Hiti, þyngdartap
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun amylasa, lækkun bæði óbundins og heildar tyroxins
	Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun, hækkun magnesíums og hækkun alkalísks fosfatasa

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukning á lifrartransaminösöm upp fyrir meira en fimmföld eðlileg efri mörk, klínísk lifrabólga og gula hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fengið hafa ritonavir eitt og sér eða samtímis öðrum andretróveirulyfjum.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretróveirumeðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólguð svörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólga); tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Brisbólga hefur sést hjá sjúklingum í meðferð með ritonaviri, þar á meðal hjá þeim sem fengið hafa aukningu þrigglýseríða í blóði. Í sumum tilvikum hafa orðið dauðsföll. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm eru hugsanlega í hættu með að fá aukningu þrigglýseríða í blóði og brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggi ritonavirs hjá börnum 2 ára og eldri er svipað og það sem sést hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Reynsla af bráðri ofskömmtnun með ritonaviri hjá mönnum er takmörkuð. Einn sjúklingur í klínískri rannsókn tók inn 1.500 mg/sólarhring af ritonaviri í 2 daga og greindi frá dofa/náladoða (paraesthesia) sem hvarf eftir að skammturinn var minnkaður. Greint hefur verið frá tilviki um nýrnabilun með rauðkyrningageri (eosinophilia).

Meðal vísbendinga um eitruverkanir sem sáust hjá dýrum (mýs og rottur) voru vanvirkni (decreased activity), ósamhæfðar hreyfingar (ataxia), mæði (dyspnoea) og skjálfti.

Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtnun með ritonaviri. Meðferð við ofskömmtnun ritonavirs ætti að vera almenn stuðningsmeðferð, þar á meðal að fylgst sé með lífsmörkum og klínískt ástand sjúklingsins metið. Vegna leysnieiginleika og mögulegs brotthvarfs um meltingarveginn (transintestinal elimination) er á það bent að meðferð við ofskömmtnun gæti falið í sér magaskolon og gjöf lyfjakola. Vegna þess að ritonavir er að mestu umbrotið í lifur og er mikið próteinbundið er ósennilegt að skilun sé gagnleg nema að óverulegu leyti til að fjarlægja lyfið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, próteasahemlar ATC flokkur: J05AE03.

Jákvæð áhrif ritonavirs á lyfjahvörf byggjast á því að ritonavir verkar sem öflugur hemill á umbrot sem verða fyrir tilstilli CYP3A. Hversu mikil jákvæð áhrif, byggist á umbrotaferlum próteasahemlanna sem notaðir eru samhliða og áhrifum samhliða próteasahemilsins á umbrot ritonavirs. Hámarkshömlun á lyfjahvörfum próteasahemilsins sem notaður er samhliða næst yfirleitt með

skammti ritonavirs sem er 100 mg til 200 mg daglega, og er háð próteasahemlinum sem notaður er samhliða.

Ritonavir, sem er virkt eftir inntöku, er peptíðhermandi hemill HIV-1 og HIV-2 aspartylpróteasa. Hömlun á HIV próteasa veldur því að ensímin geta ekki myndað *gag-pol* fjölpróteinforstigið sem leiðir til myndunar á HIV einingum (particles) með óþroskaða formgerð, sem geta ekki byrjað nýjan sýkingarhring. Ritonavir hefur sértæka sækni í HIV próteasa og hefur litla hamlandi verkun á aspartylpróteasa í mönnum.

Varðandi nánari upplýsingar um áhrif ritonavirs á umbrot próteasahemilsins sem notaður er samhliða er vísað í kafla 4.5, og SmPC fyrir viðkomandi próteasahemil.

Áhrif á hjartalínurit

Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 45 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 5,5 (7,6) fyrir 400 mg ritonavir tvisvar á sólarhring. Útsetning fyrir ritonaviri á degi 3 var u.þ.b. 1,5 sinnum hærri en sást við 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu QTcF um ≥ 60 msek frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 msek sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,0 til 24,0 msek á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 252 msek og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4).

Ónæmi (resistance)

Ritonavirónæmir stofnar af HIV-1 hafa verið valdir (selected) *in vitro* og einangraðir úr sjúklingum í meðferð með ráðlögðum skömmtum af ritonaviri.

Minnkun á andretróveiruvirkni ritonavirs er fyrst og fremst tengd próteasastökkbreytingunum V82A/F/T/S og I84V. Uppsöfnun annarra stökkbreytinga á próteasaerfðavísinum (þar með talið í seti 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) getur einnig átt þátt í ónæmi fyrir ritonaviri. Eftir því sem stökkbreytingar tengdar ónæmi fyrir ritonaviri safnast upp, getur almennt séð dregið úr úrvali annarra próteasahemla sökum krossónæmis. Leita skal upplýsinga í SmPC fyrir hina próteasahemlana eða opinbera, stöðuga uppfærslu upplýsinga, til að fá frekari upplýsingar varðandi stökkbreytingar próteasa tengdar minnkuðu næmi fyrir þessum lyfjum.

Klínískar upplýsingar um lyfhrif

Ritonavir var upphaflega þróað og samþykkt sem andretróveirulyf, notað eitt og sér, með hámarksdagsskammt 1.200 mg á dag. Núverandi meðferðarleiðbeiningar mæla með að nota ritonvir til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla sem teknir eru í smærri dagsskömmtum og er oftast notað í skömmtum á bilinu 100 til 200 mg/dag. Í SmPC próteasahemilsins sem notaður er samhliða er klínískri þróun fyrir notkun ritonavirs til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf lýst.

Börn

Í opinni rannsókn, sem lauk árið 1998, hjá HIV sýktum börnum sem voru í klínísku jafnvægi var marktækur munur ($p = 0,03$) á greinanlegum RNA gildum, þriggja lyfja meðferðinni (ritonavir, zidovudin og lamivudin) í hag, eftir 48 vikna meðferð.

Í rannsókn sem lauk árið 2003, fengu 50 HIV-1 smituð börn, sem ekki höfðu áður fengið meðferð með próteasahemli eða lamivudini, á aldrinum 4 vikna til 2 ára, 350 eða 450 mg/m² af ritonaviri á 12 klst. fresti, ásamt 160 mg/m² af zidovudini á 8 klst. fresti og 4 mg/kg af lamivudini á 12 klst. fresti. Í meðferðar-ákvörðunargreiningu minnkaði HIV-1 RNA í plasma um ≤ 400 eintök/ml hjá 72%

sjúklinga í viku 16 og 36% sjúklinga í viku 104. Samsvarandi svörun kom fram við báða skammtana og óháð aldri sjúklinganna.

Í rannsókn sem lauk árið 2000, fengu 76 HIV-1 smituð börn frá 6 mánaða til 2 ára aldurs, sem aldrei höfðu verið meðhöndluð með próteasahefli og höfðu aldrei verið meðhöndluð með lamivudini og/eða stavudini, ritonavir 350 eða 450 mg/m² á 12 klst. fresti ásamt lamivudini og stavudini. Samkvæmt meðferðar-ákvörðunargreiningu hafði, í viku 48, HIV-1 RNA í plasma fækkað niður í ≤400 eintök/ml hjá 50% sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk 350 mg/m² og hjá 57% þeirra sem voru í hópnum sem fékk 450 mg/m².

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Ritonavir er ekki til á formi stungulyfs og því hefur ekki verið ákvarðað að hve miklu leyti það frásogast né hver nýtingin (absolute bioavailability) er. Lyfjahlvörf ritonavirs eftir endurtekna skammta voru rannsökuð hjá fullorðnum HIV jákvæðum sjálfbodaliðum sem ekki voru fastandi. Við endurtekna skammta verður uppsöfnun ritonavirs lítið eitt minni en gera mætti ráð fyrir sé miðað við stakan skammt, vegna tíma- og skammtatengdrar aukningar á úthreinsun (apparent clearance (Cl/F)). Lægsta þéttni ritonavirs reyndist minnka með tímanum, hugsanlega vegna ensímhvötunar, en virtist verða stöðug í lok 2. viku. Sá tími sem leið þar til mestri þéttni var náð (T_{max}) hélst stöðugur og var um það bil 4 klst. við stækkandi skammt. Nýrnaúthreinsun reyndist að meðaltali vera minni en 0,1 l/klst. og var hlutfallslega stöðug á öllu skammtabilinu.

Lyfjahlvorfagildi sem komu fram við mismunandi skammtastærðir ritonavirs eru tilgreind í töflunni hér fyrir aftan. Plasmaþéttni ritonavirs eftir gjöf 100 mg töflu í einum skammti er svipuð og eftir 100 mg mjúkt gelatínuhylki eftir fæðuinntöku.

Tafla 7. Skammtaáætlun fyrir ritonavir

	100 mg einu sinni á sólarhring	100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ¹	200 mg einu sinni á sólarhring	200 mg tvisvar sinnum á sólarhring
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C_{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC_{12} eða 24 (µg · klst./ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (klst.)	~ 5	~ 5	~ 4	~ 8
Cl/F (l/klst.)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Gildin eru gefin upp sem margfeldismeðaltal (geometric mean). Ath.: Ritonavir var í öllum tilvikum gefið eftir máltíð.

Lyfjahlvarfamilliverkun milli ritonavirs og indinavirs var metin í 5 hópum heilbrigðra fullorðinna sjálfbodaliða í slembiraðaðri, fjölskammta opinni rannsókn. Við jafnvægi jók ritonavir plasmaþéttni indinavirs en AUC jókst um allt að 475% og hámarksþéttni (C_{max}) jókst um allt að 110%.

Í rannsókn þar sem lagt var mat á lyfjahlvarfamilliverkun milli ritonavirs og saquinavirs hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum í 6 hópum einskammta víxlaðrar rannsóknar, leiddi samhlíða notkun ritonavirs og saquinavirs til > 50-faldrar aukningar á AUC og 22-faldrar aukningar í C_{max} hjá saquinavir.

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Fæða minnkar örliðið aðgengi ritonavir taflna. Gjöf einnar 100 mg ritonavir töflu í einum skammti með máltíð sem inniheldur í meðallagi mikla fitu (857 kcal, 31% hitaeininga úr fitu) eða máltíð sem inniheldur mikla fitu (907 kcal, 52% hitaeininga úr fitu) tengdist meðalminnkun um 20-23% á AUC og C_{max} fyrir ritonavir.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution (V_B/F)) ritonavirs er um það bil 20-40 l eftir stakan 600 mg skammt. Próteinbinding ritonavirs í plasma manna reyndist vera um það bil 98-99% og er stöðug á þéttibilinu 1,0-100 µg/ml. Ritonavir binst bæði alfa-1-sýruglýkópróteini manna (AAG) og albúmini í sermi manna (HSA) og er sækinn í hvort fyrir sig sambærileg.

Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru á rottum og þar sem notað var ^{14}C -merkt ritonavir leiddu í ljós að mest þétti ritonavirs var í lifur, nýrnahettum, brisi, nýrum og skjaldkirtli. Hlutfallið milli vefja og plasma er um það bil 1, mælt í eitlum rotta, sem bendir til þess að ritonavir dreifist inn í eitlavef. Ritonavir kemst að óverulegu leyti inn í heilann.

Umbrot

Í ljós kom að ritonavir umbrotnar að verulegu leyti fyrir tilstilli cytochrom P450 kerfisins í lifur, einkum fyrir tilstilli CYP3A ísóensimanna og í minna mæli CYP2D6. Dýrarrannsóknir sem og *in vitro* rannsóknir á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) manna bentu til þess að umbrot ritonavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Greinst hafa fjögur umbrotsefni ritonavirs í mönnum. Helsta umbrots-efnið er isopropylthiazol (M-2) sem myndast fyrir tilstilli oxunar og hefur veirueyðandi (antiviral) verkun sem er svipuð og hjá lyfinu sjálfu. Hins vegar reyndist AUC fyrir M-2 umbrotsefnið vera um það bil 3% af AUC fyrir lyfið sjálft.

Sýnt hefur verið fram á að litlir skammar af ritonaviri hafa mikil áhrif á lyfjahvörf annarra próteasahemla (og annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4) og að aðrir próteasahemlar geta haft áhrif á lyfjahvörf ritonavirs (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Rannsóknir á mönnum með geislamerktu ritonaviri sýndu að brotthvarf ritonavirs varð einkum um lifrar-gallkerfið. Um það bil 86% geislamerkingarinnar komu fram í hægðum og gert er ráð fyrir að þar sé að hluta til um að ræða ófrásogað ritonavir. Ekki varð séð í þessum rannsóknum að brotthvarf um nýru væri mikilvægur þáttur í brotthvarfi ritonavirs. Þetta var í samræmi við það sem fram hafði komið í rannsóknum á dýrum.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur á AUC eða $C_{\max}$ sást milli karla og kvenna. Lyfjahvarfagildi ritonavirs voru ekki tölfærðilega marktækt tengd líkamspunga eða vöðvamassa. Útsetning fyrir ritonaviri í plasma hjá sjúklingum á aldrinum 50-70 ára, sem fá 100 mg ásamt lopinaviri eða stærri skammt án annarra próteasahemla, er svipuð og útsetning hjá yngri sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna skammta ritonavirs hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og einstaklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur A og B, 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) var útsetning fyrir ritonaviri, að teknu tilliti til skammta ekki marktækt frábrugðin milli hópanna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvarfagildi ritonavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að úthreinsun ritonavirs um nýru er hverfandi, er hins vegar ekki búist við breytingum á heildarúthreinsun ritonavirs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru eldri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 250 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring upp í 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þétti ritonavirs sem náðist eftir 350 til 400 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum var sambærileg við það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um

það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópunum var úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) um það bil 1,5 til 1,7 sinnum hraðari hjá börnum sem voru eldri en 2 ára, en hjá fullorðnum.

Lyfjahvarfagildi ritonavirs við jafnvægi (steady state) voru metin hjá HIV sýktum börnum sem voru yngri en 2 ára og fengu skammta á bilinu frá 350 til 450 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring. Þéttni ritonavirs í rannsókninni reyndist mjög breytileg og eitthvað lægri en það sem gerist hjá fullorðnum sem fá 600 mg skammt (um það bil 330 mg/m²) tvisvar sinnum á sólarhring. Í öllum skammtahópunum reyndist úthreinsun ritonavirs eftir inntöku (oral clearance (CL/F/m²)) minnka með hækkandi aldri og miðgildi hennar var 9,0 l/klst./m² hjá börnum yngri en 3 mánaða, 7,8 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 3 til 6 mánaða og 4,4 l/klst./m² hjá börnum á aldrinum 6 til 24 mánaða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum eftir endurtekna skammta kom í ljós að helstu markklíffæri eru lifur, sjónhimna, skjaldkirtill og nýru. Lifrabreytingar tengdust meðal annars lifrarfrumum, galli og átfrumum og þeim fylgdi aukning lifrarsíma. Vefjaauki í þekjuvef sjónpurpura (retinal pigment epithelium (RPE)) og hrörnun sjónhimnu hefur sést í öllum rannsóknum á ritonaviri í nagdýrum, en hefur ekki sést hjá hundum. Gögn sem liggja fyrir um örbyggingu (ultrastructural evidence) benda til þess að breytingar á sjónhimnu geti hafa fylgt í kjölfar óeðlilegrar uppsöfnunar fosfólípíða (phospholipidosis). Hins vegar leiddu klínískar rannsóknir ekki í ljós neinar vísbendingar um breytingar á augum manna af völdum lyfsins. Breytingar á skjaldkirtli gengu í öllum tilvikum til baka þegar gjöf ritonavirs var hætt. Klínískar rannsóknir á mönnum hafa ekki leitt í ljós neinar breytingar á prófum á virkni skjaldkirtils sem skipta máli klínískt séð. Breytingar í nýrum, þar á meðal hrörnun pípla (tubular degeneration), langvarandi bólga og próteinmiga (proteinuria) sást í rottum og talið er að rekja megi þær til tegundarsértæks, sjálfvakins sjúkdóms. Enn fremur sást engar klínískt marktækar breytingar á nýrum í klínískum rannsóknum.

Eiturverkanir á þroska hjá rottum (fósturvísisdauði, skert fósturþyngd og seinkuð beinmyndun og breytingar á iðrum, þ.m.t. seinkun þess að eistu gangi niður), komu einkum fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina. Eiturverkanir á þroska hjá kaninum (fósturvísisdauði, fækkun unga í goti og skert fósturþyngd) komu fyrir við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina.

Ritonavir reyndist hvorki valda stökkbreytingum né litningaskemmdum (clastogenic) í safni *in vitro* og *in vivo* prófa, þar á meðal Ames prófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (reverse mutation) þar sem notaðar voru *S. typhimurium* og *E. coli*, prófi með eitelfrumum úr músum, músasmákjarnaprófi og prófi fyrir litningaskemmdum í eitelfrumum manna.

Langtíma rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ritonavirs í músum og rottum leiddu í ljós krabbameinsvaldandi eiginleika sem hugsanlega eru sértækir fyrir þessar dýrategundir, en eru ekki taldir skipta máli fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tafla

Copovidon
Sorbitanlaurat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumklóríð
Natríumsterylumarat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Macrogolar
Hýdroxýprópýl sellulósi
Talkúm
Járnoxíð, gult (E172)
Vatnsfrí kísilkvoða
Polysorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Fyrir HDPE glas: notist innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með skrufloki úr pólýprópýleni með þéttipúða með hitalímdri álpynnu og þurrkefni.

Pakkningastærðir: 30, 90, 100 og fjölpakkning með 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur.

OPA/Ál/PVC-Ál þynnupakkning sem inniheldur 30 og 90 töflur.

OPA/Ál/PVC-Ál rifgötuð stakskammta þynnupakkning sem inniheldur 30 × 1, 90 × 1 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10 nóvember 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komárom
Ungverjaland

Viatis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJAMEDÐ HDPE GLASI

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg af ritonavir.

3. HJÁLPAREFNI

Hátt natríuminnihald – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur
90 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Takist með mat.
Kynngja á töflunum heilum, þær á ekki að tyggja, brjóta eða mylja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

Fyrst opnað dags.:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1242/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1242/002 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1242/003 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ritonavir Viatris

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg af ritonavir.

3. HJÁLPAREFNI

Hátt natríuminnihald – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur
90 filmhúðaðar töflur
100 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takist með mat.

Kyngja á töflunum heilum, þær á ekki að tyggja, brjóta eða mylja.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1242/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1242/002 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1242/003 100 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ritonavir Vartis

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**GLAS YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAREFNI

Hátt natríuminnihald – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

Fjölþakning: 90 (3 glös með 30) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takist með mat.

Töflurnar á að gleypa heilar og ekki tyggja, brjóta eða mylja þær.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notist innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1242/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ritonavir Vartis

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI Í FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAREFNI

Hátt natriúminnihald – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur. Hluti fjölpakksningar sem ekki má selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Takist með mat.
Töflurnar á að brjóta heilar og ekki tryggja, brjóta eða mylja þær.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notist innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

Opnað þann: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1242/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÞYNNA Í ÖSKJU

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg ritonavir.

3. HJÁLPAREFNI

Hátt natríuminnihald – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

30 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

30 × 1 filmhúðaðar töflur (stakskammmta)

90 × 1 filmhúðaðar töflur (stakskammmta)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Takist með mat.

Töflurnar á að brjóta heilar og ekki tryggja, brjóta eða mylja þær.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1242/005 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1242/006 90 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1242/007 30 × 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammta)

EU/1/17/1242/008 90 × 1 filmuhúðaðar töflur (stakskammta)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ritonavir Vartis

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Ritonavir Viatris 100 mg filmhúðaðar töflur
ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viatris Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ritonavir Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða fyrir barnið þitt.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ritonavir Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ritonavir Viatris
3. Hvernig nota á Ritonavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ritonavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ritonavir Viatris og við hverju það er notað

Ritonavir Viatris inniheldur virka efnið ritonavir. Ritonavir er próteasahemill ætlaður til samhliða notkunar með öðrum lyfjum við HIV sýkingu (andretrovírulyf) sem örvunarskammtur (sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf) til að hafa hemil á HIV sýkingunni. Ritonavir er eflir sem meðhöndlar ekki HIV með beinum hætti en eykur magn annarra próteasahemla í blóðinu til að hafa hemil á HIV sýkingunni. Læknirinn ræðir við þig um samsetningu sem hentar þér.

Ritonavir Viatris er ætlað til notkunar fyrir börn 2ja ára eða eldri, unglinga og fullorðna sem eru sýktir af HIV veirunni sem veldur alnæmi.

2. Áður en byrjað er að nota Ritonavir Viatris

Ekki má nota Ritonavir Viatris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:
 - astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fáanleg án lyfseðils);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon eða kinidin (notuð við óreglulegum hjartslætti);
 - dihydroergotamin eða ergotamin (notuð við mígrenihöfuðverk);
 - ergonovin, metylergonovin (notuð til að stöðva miklar blæðingar sem geta fylgt fæðingu eða fósturláti/fóstureyðingu);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam og midazolam sem gefið er með inntöku (notuð við svefnleysi og/eða kvíða);
 - clozapin eða pimozid (notuð við óeðlilegum hugsunum eða tilfinningum);
 - quetiapin (notað til að meðhöndla geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegt þunglyndi);
 - lurasidon (notað við þunglyndi);
 - ranolazin (notað við langvarandi brjóstverk [hjartaöng]);
 - petidin eða propoxyphen (notuð við verkjum);

- cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál);
- simvastatin, lovastatin (notuð til að draga úr kólesteróli í blóði);
- neratinib (notað til meðhöndlunar á brjóstakrabbameini);
- lomitabid (notað til að lækka kólesteról í blóði);
- alfuzosin (notað til meðhöndlunar á góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli);
- fusidinsýra (notuð við bakteríusýkingum);
- sildenafil ef þú átt við lungnasjúkdóm að stríða sem heitir lungnaháþrýstingur sem veldur erfiðleikum við öndun. Sjúklingar sem ekki hafa þennan sjúkdóm mega nota sildenafil við getuleysi (ristruflunum) undir eftirliti læknis (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Ritonavir Viatris**);
- avanafil eða vardenafil (notað til að meðhöndla ristuflanir);
- colchicin (notað við þvagsýrugigt) ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Ritonavir Viatris**);
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St. John's wort, *Hypericum perforatum*) vegna þess að það getur valdið því að ritonavir verki ekki sem skyldi. Jónsmessurunni er oft notaður í náttúrulyf sem þú getur keypt.

Ef eitthvert þessara lyfja er notað skal leita ráða hjá læknum um möguleika á að skipta yfir í annað lyf á meðan Ritonavir Viatris er notað.

Lestu einnig lyfjalistann í „Notkun annarra lyfja samhliða Ritonavir Viatris“ ef nota á ákveðin önnur lyf sem þarf sérstakrar varúðar við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Ritonavir Viatris er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Ef Ritonavir Viatris er notað samhliða öðrum andretróveirulyfjum er mikilvægt að lesa einnig vel fylgiseðilinn sem fylgir þeim lyfjum. Viðbótarupplýsingar geta verið í þeim fylgiseðlum um tilvik þar sem forðast á notkun ritonavirs. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um Ritonavir Viatris (ritonavir) eða önnur lyf sem notuð eru.
- Ritonavir Viatris lækna ekki HIV sýkingu eða alnæmi
- Sjúklingar sem taka Ritonavir Viatris geta eftir sem áður fengið sýkingar eða aðra kvilla tengda HIV sýkingu eða alnæmi. Því er mikilvægt að þú sért undir eftirliti læknis meðan á töku Ritonavir Viatris stendur.

Látið lækinn vita ef eitthvert neðangreindra atriða á við um þig eða hefur áður átt við um þig.

- Ef þú ert með sögu um **lifarsjúkdóm**.
- Sjúklingar sem eru með **lifrabólgu B eða C** og eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu hvað varðar alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Þörf getur verið á reglulegum blóðrannsóknnum til að fylgjast með lifrarstarfsemi.
- Ef þú ert með **dreyrasýki**. Greint hefur verið frá auknum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki sem nota próteasahemil. Ástæða þessa er ekki þekkt. Nauðsynlegt getur verið að gefa viðbótarskammt af storkuþætti VIII til að hafa hemil á blæðingunum.
- **Ef þú ert með ristuflanir**, vegna þess að lyf til að meðhöndla ristuflanir geta valdið lágþrýstingi og langvarandi stinngu.
- Ef þú ert með **sykursýki**. Greint hefur verið frá versnun eða myndun sykursýki hjá nokkrum sjúklingum sem nota próteasahemla.
- Ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** því lækinn gæti þurft að skoða skammta annarra lyfja sem þú notar (eins og próteasahemla).

Látið lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna:

- Viðvarandi **niðurgangur** eða viðvarandi **uppköst** vegna þess að slíkt getur dregið úr verkun lyfjanna sem þú ert að nota.
- **Ógleði, uppköst eða kviðverkir** því þetta geta verið einkenni brisbólgu. Hjá sumum sjúklingum sem nota ritonavir geta komið fram alvarleg vandamál tengd brisinu (brisbólga). Láta skal lækninn vita eins fljótt og hægt er eigi þetta við um þig.
- **Einkenni um sýkingu** – látið lækni vita strax. Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) geta einkenni vegna fyrri sýkinga jafnvel þó þeir viti ekki að þeir hafi haft sýkingu komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á þessum sýkingum. Auk tækifærissýkinga, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) komið fram eftir að meðferð með lyfjum við HIV sýkingu er hafin. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Komi fram einhver einkenni um sýkingu eða önnur einkenni svo sem vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp líkamann, hjartsláttarónot, skjálfti eða ofvirkni, á strax að hafa samband við lækninn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleiki, verkir eða sársauki í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja lækninum frá því vegna þess að þetta getur verið einkenni um beindrep. Sumir sjúklingar sem taka mörg andretróveirulyf geta fengið þennan sjúkdóm.
- **Vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi** sérstaklega þegar andretróveirumeðferð með próteasahemli og núkleósíðhlíðstæðu er notuð. Í örfáum tilvikum eru vöðvakvillar þessir alvarlegir (sjá 4. **Hugsanlegar aukaverkanir**)
- **Sundl, svimi, yfirlíð eða óeðlilegur hjartsláttur.** Hjá sumum sjúklingum sem taka ritonavir geta komið fram breytingar á hjartarafriti (ECG). Segðu lækninum frá því ef þú ert með hjartagalla eða leiðslutruflanir.
- Ef um önnur heilsufarsleg vandamál er að ræða skaltu ræða það við lækni.

Börn og unglingar

Ritonavir Viatris er ekki ráðlagt börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Ritonavir Viatris

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sum lyf má alls ekki nota samhliða ritonaviri. Þau eru talin upp hér frammar í kafla 2, undir liðnum „Ekki má nota Ritonavir Viatris“. Nokkur lyf má aðeins nota við sérstakar aðstæður eins og lýst er hér að neðan.

Eftirfarandi varnaðarorð geta átt við þegar Ritonavir Viatris er notað sem örvunarskammtur (til að auka lyfjahvörf annarra lyfja) með öðrum lyfjum.

Látið lækninn vita notir þú eitthvert lyfjanna í listanum hér fyrir neðan því gæta þarf sérstakrar varúðar.

- **Sildenafil eða tadalafil** notuð við getuleysi (ristuflunum).
- Verið getur að minnka þurfi skammta og/eða tíðni notkunar þessara lyfja til að forðast lágþrýsting og langvarandi stinngu. Ekki má taka Ritonavir Viatris með sildenafil ef þú hefur lungnaháþrýsting (sjá einnig kafla 2. **Áður en byrjað er að nota Ritonavir Viatris**). Látið lækninn vita ef verið er að nota tadalafil við lungnaháþrýsting.
- **Colchicin** (við þvagsýrugigt) þar sem ritonavir getur aukið blóðþéttni þess lyfs. Ekki má taka ritonavir samhliða colchicini ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá einnig kaflann „**Ekki má nota Ritonavir Viatris**“ hér fyrir ofan).
- **Digoxin** (hjartalyf). Læknirinn getur þurft að aðlaga skammta digoxins og á að hafa eftirlit með þeim sem nota digoxin og Ritonavir Viatris til að koma í veg fyrir vandamál frá hjarta.

- **Getnaðarvarnarlyf** sem innihalda ethinyl estradiol þar sem ritonavir getur dregið úr verkun þessara lyfja. Mælt er með notkun verju eða annarra getnaðarvarna án hormóna í staðinn. Við notkun getnaðarvarnarlyfja af þessu tagi ásamt ritonaviri geta komið óreglulegar blæðingar.
- **Atorvastatin eða rosuvastatin** (kólesteróllækkandi lyf) því ritonavir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði. Ræða skal við lækni áður en byrjað er að nota eitthvert kólesteróllækkandi lyf með ritonaviri (sjá einnig „**Ekki má nota Ritonavir Viatris**“ hér fyrir ofan).
- **Sterar** (t.d. dexametason, fluticason propionat, prednisólón, triamcinolon) því ritonavir getur hækkað styrk þessara lyfja í blóði sem getur valdið Cushing heilkenni (andlit verður kringluleitt) og minnkað framleiðslu hormónsins kortisól. Læknirinn gæti viljað minnka skammta eða fylgjast nánar með aukaverkunum hjá þér.
- **Trazodon** (lyf gegn þunglyndi) getur valdið aukaverkunum eins og ógleði, sundli, lághrýstingi og yfirliði sé það notað samhliða ritonaviri.
- **Rifampicin** (lyf gegn berklum) því alvarlegar lifrarskemmdir geta orðið við samhliða notkun ritonavirs.
- **Bosentan, riociguat** (notað við lungnaháþrýstingi) því ritonavir getur aukið blóðstyrk lyfsins.

Nokkur lyf má ekki nota samhliða ritonaviri því áhrif þeirra geta þá aukist eða minnkað. Í einhverjum tilvikum getur verið að læknirinn þurfi að framkvæma ákveðnar prófanir, breyta skömmtum eða fylgjast reglulega með þér. Látið því lækninn vita ef önnur lyf eru notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar með talin nátturulyf en sérstaklega mikilvægt er að láta vita ef þú notar eftirtalin lyf:

- Amfetamín og afleiður amfetamíns.
- Sýklalyf (t.d. erytromycin, claritromycin og rifabutin).
- Krabbameinslyf (t.d. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristin, vinblastin).
- Lyf sem eru notuð til að meðhöndla fækkun blóðflagna (t.d. fostamatínib).
- Segavarnarlyf (t.d. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin).
- Þunglyndislyf (t.d. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon).
- Sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol).
- Andhistaminlyf (t.d. loratidin, fexofenadin).
- Önnur andretróveirulyf, þar með talið aðrir HIV próteasahemlar (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), bakritahemlar sem ekki eru núklósíð og önnur (maraviroc, raltegravir).
- Lyf við berklum (bedaquilin og delamanid)
- Veirueyðandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá fullorðnum (t.d. glecaprevir/pibrentasvir og simeprevir).
- Kvíðastillandi lyf, buspiron.
- Astmalyf, teofyllin, salmeterol.
- Atovaquon, lyf til meðhöndlunar á ákveðnum tegundum lungnabólgu og malaríu.
- Buprenorphin, verkjalyf við langvarandi verkjum.
- Bupropion, lyf til að hætta reykingum.
- Lyf við flogaveiki (t.d. carbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin).
- Hjartalyf (t.d. disopyramid, mexiletin og kalsíumgangalokar eins og amlodipin, diltiazem og nifedipin).
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporin, tacrolimus, everolimus).
- Levótýroxín (notað við skjaldkirtilskvilla).
- Morfin og morfinlík lyf (t.d. metadón og fentanyl).
- Svefnlyf (t.d. alprazolam, zolpidem) og einnig midazolam sem gefið er með inndælingu.
- Sterk geðlyf (sefandi lyf) (t.d. haloperidol, risperidon og tioridazin).
- Colchicin, notað við þvagsýrugigt.

Sum lyf má alls ekki nota með ritonaviri. Þau eru talin upp framar í kafla 2, undir liðnum „Ekki má nota Ritonavir Viatris“.

Notkun Ritonavir Viatris með mat eða drykk

Ritonavir Viatris á að taka með mat.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er mjög mikilvægt að leitað sé ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.

Mikið af upplýsingum liggja fyrir um notkun ritonavir (virka efnið í Ritonavir Viatris) á meðgöngu. Yfirleitt fengu konur ritonavir eftir fyrstu þrjá mánuði meðgöngu sem örvunarskammt (til að auka lyfjahlvörf annarra lyfja) í litlum skömmtum til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf annarra próteasahemla. Ritonavir virtist ekki auka hlutfall fæðingargalla, samanborið við það sem almennt má gera ráð fyrir.

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-sýking getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um brjóstagið ættir þú að ræða það við lækinn þinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Ritonavir Viatris getur valdið svima. Finnir þú fyrir svima skaltu ekki aka bifreið eða nota stórar vinnuvélar.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Ritonavir Viatris

Þetta lyf inniheldur 87,75 mg af natríum í hverri töflu. Sjúklingar á saltskertu fæði eiga að taka tillit til þess.

Ritonavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 87,75 mg af natríum í hverri töflu. Þetta jafngildir 4,4% af ráðlögðum heildardagskammti af natríum fyrir fullorðna. Þeir sem þurfa 5 eða fleiri töflur á sólarhring til lengri tíma eiga að ráðfæra sig við lækinn eða lyfjafræðing, sérstaklega ef þeim hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu (natríumskertu) mataræði.

3. Hvernig nota á Ritonavir Viatris

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lyfið á að taka einu sinni eða tvisvar sinnum á hverjum degi með mat.

Mikilvægt er að Ritonavir Viatris töflur séu gleypar heilar og ekki má tyggja, brjóta eða mylja þær.

Ráðlagður skammtur af Ritonavir Viatris er:

- Ritonavir Viatris er notað til að auka áhrif annarra lyfja gegn HIV sýkingu. Hefðbundinn skammtur fyrir fullorðna er 1 eða 2 töflur einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring. Nánari upplýsingar um ráðlagða skammta, þar með talið fyrir börn, er að finna í fylgiseðlum lyfja við HIV sýkingu sem Ritonavir Viatris er notað með.

Lækinn mun ákvarða skammtastærð.

Önnur lyfjaform af þessu lyfi geta verið viðeigandi fyrir börn sem eiga erfitt með að kyngja töflum.

Ritonavir Viatris á að taka á hverjum degi til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni og gildir þá einu þótt líðanin sé betri. Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að Ritonavir Viatris sé notað í samræmi við fyrirmæli skal tafarlaust ræða það við lækinn. Vera má að læknirinn viðhafi aukið eftirlit þann tíma sem þú ert með niðurgang.

Gætið þess að hafa alltaf nægilega mikið af Ritonavir Viatris við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið Ritonavir Viatris með sér að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Dofi eða náladofi getur komið ef of mikið ritonavir er tekið. Ef það hendir að meira er notað af Ritonavir Viatris en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Ritonavir Viatris

Ef gleymist að taka skammt skal taka þann skammt sem gleymdist svo fljótt sem auðið er. Ef komið er nálægt næsta skammti á aðeins að taka hann. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Ritonavir Viatris

Jafnvel þótt þér líði betur má ekki hætta að nota Ritonavir Viatris nema í samráði við lækinn. Notkun Ritonavir Viatris í samræmi við ráðleggingar ætti að hafa í för með sér mestu möguleika til þess að seinka myndun ónæmis gegn lyfinu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir ritonavirs þegar það er notað ásamt öðrum andreróveirulyfjum eru háðar hinum lyfjunum. Því er mikilvægt að lesa kaflann um aukaverkanir í fylgiseðlum hinna lyfjanna.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- | | |
|---|---|
| • verkir ofarlega eða neðarlega í maga | • náladofi eða dofi í höndum, fótum eða umhverfis varir og munn |
| • uppköst | • máttleysi/þreyta |
| • niðurgangur (getur verið mjög mikill) | • óbragð í munni |
| • ógleði | • taugaskemmdir sem valda máttleysi og verkjum |
| • andlitsroði, hitakóf | • kláði |
| • höfuðverkur | • útbrot |
| • sundl | • liðverkir og bakverkir |
| • verkur í koki | |
| • hósti | |
| • ólga í maga eða meltingartruflanir | |

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ofnæmi, þar með talið útbrot (geta verið rauð, upphleyp og þeim getur fylgt kláði), alvarlegar bólgur í húð og öðrum vef
- svefnleysi
- kvíði
- kólesterólhækkun
- þríglýseríðhækkun
- þvagsýrugigt
- magablæðing
- bólga í lifur og húðin eða augnhvíturarnar verða gulleitar
- aukin þvagliát
- skert nýrnastarfsemi
- krampar (flog)
- blóðflagnafækkun
- þorsti (vöðvakortur)
- óeðlilega miklar tíðablæðingar
- vindgangur
- lystarleysi
- sár í munni
- vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða vöðvamáttleysi
- hiti
- þyngdartap
- rannsóknastofupróf: breytingar á blóðprufum (eins og blóðefnum og blóðkornatalningu)
- rugl
- einbeitingarerfiðleikar
- yfirlið
- þokusýn
- þroti á höndum og fótum
- hár blóðþrýstingur
- lágur blóðþrýstingur og yfirliðstilfinning þegar staðið er upp
- handkuldi og fót kuldi
- þrymlabólur

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- hjartaáfall
- sykursýki
- nýrnabilun

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Alvarleg eða lífshættuleg húðútbrot þar með talið blöðrur (Stevens-Johnson heilkenni, drep í húðþekju)
- alvarlegt ofnæmi (ofnæmislost)
- hár blóðsykur

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- nýrnasteinar

Látið lækninn vita ef þú ert með ógleði, uppköst eða magaverki vegna þess að þetta geta verið einkenni um brisbólgu. Látið lækninn einnig vita ef þú finnur fyrir stífleika, verkjum eða sársauka í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar því það getur verið einkenni um beindrep. Sjá einnig kafla 2 **Áður en byrjað er að nota Ritonavir Viatris.**

Hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B hefur verið greint frá auknum blæðingum þegar þetta lyf eða aðrir próteasahemlar hafa verið notaðir. Gerist þetta skal tafarlaust leita til læknis.

Greint hefur verið frá óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum, lifrabólgu og mjög sjaldan frá gulu hjá sjúklingum sem nota ritonavir. Sumir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu önnur lyf. Hjá fólki sem er með lifrarsjúkdóm eða lifrabólgu getur lifrarsjúkdómurinn versnað.

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum, einkum þegar blóðfitulækkandi lyf eru notuð samtímis meðferð með andretróveirulyfjum sem samanstendur af próteasahemlum og nukleósíða hliðstæðum. Örsjaldan hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (rákvöðvalýsa). Finnir þú fyrir óútskýranlegum eða stöðugum vöðvaverkjum, eymslum, máttleysi eða krömpum í vöðvum skaltu hætta að taka lyfið og tafarlaust hafa samband við lækinn. Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Látið lækinn vita við fyrsta tækifæri ef vart verður við einkenni sem benda til ofnæmis eftir að taka inn Ritonavir Viatris eins og útbrot, ofsakláða eða öndunarörðugleika.

Ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, hafið þá samband við lækinn eða lyfjafræðing eða sjúkrahús ef áriðandi verður að fá læknishjálp tafarlaust.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ritonavir Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir HDPE glas: notið innan 45 daga eftir fyrstu opnun umbúða.

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ritonavir Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ritonavir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg ritonavir.
- Önnur innihaldsefni eru: copovidon, sorbitanlaurat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumklóríð, natríumsteryl fumarat sjá kafla 2 „Ritonavir Viatris inniheldur natríum“.
- Filmuhúðin á töflunum inniheldur: hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, hýdroxýprópýl sellulósa, talkúm, járnóxíð, gult (E172), vatnsfría kísilkvoðu og polysorbat 80

Lýsing á útliti Ritonavir Viatris og pakkningastærðir

Ritonavir Viatris filmuhúðaðar töflur eru gular, hylkislega, kúptar báðum megin með skáskornum kanti og merktar með „M163“ á annarri hliðinni en ómerktar á hinni hliðinni.

Ritonavir Viatris filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í plastglösum með skrufloki og þéttipúða með hitalímdri álþynnu, með 30, 90 eða 100 töflum, og í fjölpakkningum með 90 töflum sem samanstendur af 3 glösum sem hvert inniheldur 30 töflur. Glösin innihalda einnig þurrkefni. Ekki má gleypa þurrkefnið.

Einnig fáanlegt í þynnupakkningu sem inniheldur 30 og 90 töflur og í rifgötuðum stakskammta þynnupakkningum sem innihalda 30×1 og 90×1 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Írland

Framleiðandi

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1, Komárom, H-2900
Ungverjaland

Viartis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tlf: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

Viatriis 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.