

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 87,75 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta tabletka powlekana w kształcie kapsułki, obustronnie wypukła, o zaokrąglonym brzegu, o wymiarach około 19,1 mm × 10,2 mm z wytłoczonym napisem „M163” po jednej stronie i niezapisana po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir jest wskazany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy w ramach przeciwwirusowej terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności 1 (HIV-1) (dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych) (patrz punkty 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ritonavir Viatris powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

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

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

Dorośli

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

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

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

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

Darunawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwwirusowe (ang. *antiretroviral treatment*, ART).

Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Należy zapoznać się z ChPL dla darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART.

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

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawki, patrz ChPL dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki rytonawiru (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu rytonawiru.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rytonawiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Ritonavir Viatris, tabletki powlekane przyjmuje się doustnie i powinien być przyjmowany z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Ritonavir Viatris, tabletki powlekane należy połykać w całości, nie należy gryźć, łamać ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

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

Rytonawiru nie należy stosować u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Modułujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki (patrz punkt 5.1). Przeciwwskazane jest stosowanie następujących produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie ekspozycji na podawany w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia istotnych pod względem klinicznym działań niepożądanych.

Tabela 2. Produkty lecznicze przeciwwskazane do stosowania z rytonawirem

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki.
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Leki przeciwpyschotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Klozapina, pimozyd	Zwiększenie stężeń klozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Pochodne sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek.
Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lomitapid	Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia syldenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem syldenafilu reakcji niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu syldenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zmniejszenie stężenia rytonawiru		
Preparaty ziołowe	Ziele dziurawca zwyczajnego	Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy inhibitorów proteazy. Należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego inhibitora proteazy. Z tego względu należy zapoznać się z ChPL dla danego inhibitora proteazy.

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami związanymi z HIV.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

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

Hemofilia

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Zapalenie trzustki

Należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których

występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie rytonawirem (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

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

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

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyróbną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwwirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i groźących zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

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

Choroba nerek

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

Podczas stosowania w praktyce klinicznej z fumanem dizoproksylu tenofowiru (DF) informowano o niewydolności nerek, zaburzeniu czynności nerek, zwiększeniu stężenia kreatyniny, hipofosfatemii i uszkodzeniu bliższych kanalików nerkowych (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

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

Wydłużenie odstępu PR

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Inhibitory proteazy HIV podawane w skojarzeniu z rytonawirem

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

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy inhibitorów proteazy, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z ChPL dla danego inhibitora proteazy, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Typranawir

Stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiązało się z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z jednocześnie występującym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie szczególnej ostrożności, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

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

Fosamprenawir

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

Atazanawir

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

Inne nieretrowirusowe produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z rytonawirem

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

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

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

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny — inhibitorów reduktazy HMG-CoA — w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym rhabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie

z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchiciną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

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

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

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

Etynyloestradiol

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

Glikokortykosteroidy

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

Trazodon

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

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących rytonawir, ze względu na ryzyko zwiększenia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

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

Worapaksar

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

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz ChPL dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz ChPL dla delamanidu).

Substancje pomocnicze

Produkt ten zawiera 87,75 mg sodu w tabletkce, co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dawka dobowego tego produktu odpowiada 53% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Uważa się, że rytonawir reprezentuje wysoką zawartość sodu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru

jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić preparat i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenie rytonawiru może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

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

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

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

Tabela 3. Interakcje z produktami leczniczymi — rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ¹	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3 – 7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w ChPL dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz ChPL dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w ChPL dla fosamprenawiru.					

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ² Rytonawir	↑ 178% ↑ 72%	NO NO
Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.					
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.					
Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir Rytonawir	↑ 11-krotnie ↓ 40%	↑ 29-krotnie NO
Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdą w ChPL dla typranawiru.					
NO: nie określono.					
¹ Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii.					
² Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii.					

Tabela 4. Interakcje z produktami leczniczymi — rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz ChPL dla marawiroku.					
Raltegrawir	400, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężeń raltegrawiru.					

Tabela 5. Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Antagoniści receptorów adrenergicznych α₁				
Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Pochodne amfetaminy				
Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.4).			
Leki przeciwbólowe				
Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔
	Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.			
Petydyna, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń norpetydyny oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
	Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Leki przeciwdławicowe				
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki przeciwartmyczne				
Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Digoksyna	0,5, pojedyncza dawka dożylna	300 co 12 h, 3 dni	↑ 86%	NO
	0,4, pojedyncza dawka doustna	200 co 12 h, 13 dni	↑ 22%	↔
Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwtretowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).				
Leki przeciwastmatyczne				
Teofilina ¹	3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.				
Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz				
Afatynib	20 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 1 h przed	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ podawane w skojarzeniu	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 6 h po	↑ 11%	↑ 5%
Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi — BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z rytonawirem (należy zapoznać się z ChPL afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.				

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C_{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia narażenia na rytonawir i może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto, stężenia w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, prowadząc do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z apalutamidem.			
Abemacyklid	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklidu i rytonawiru. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklidu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklidu.			
Cerytynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z rytonawirem. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.			
Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna	Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.			
Enkorafenib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.			
Fostamatynib	Podawanie fostamatynibu jednocześnie z rytonawirem może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Ibrutynib	Stężenia ibrutynibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko, i rytonawir musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.			
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie neratynibu z rytonawirem jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.3).			
Wenetoklaks	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).			
Leki przeciwzakrzepowe				
Dabigatranu eteksylan Edoksaban	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania P-gp przez rytonawir. Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC), jeśli DOAC transportowane przez P-gp, ale nie metabolizowane przez CYP3A4, w tym dabigatranu eteksylan i edoksaban, są podawane jednocześnie z rytonawirem.			
Rywaroksaban	10, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
	Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie zaleca się zatem stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban			
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Należy unikać podawania worapaksaru w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.4 i ChPL worapaksaru).			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Warfaryna	5, pojedyncza dawka	400 co 12 h		
S-warfaryna			↑ 9%	↓ 9%
R-warfaryna			↓ 33%	↔
Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.				

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.			

Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).			
Dezypramina	100, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↑ 145%	↑ 22%
Wartości AUC i C_{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.				

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Trazodon	50, pojedyncza dawka Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonom od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku.	200 co 12 h	↑ 2,4-krotnie	↑ 34%
Leki stosowane w dnie moczanowej				
Kolchicyna	Stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć, jeśli jest ona podawana razem z rytonawirem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P) informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz ChPL dla kolchicyny.			
Leki przeciwhistaminowe				
Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.			
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Leki stosowane w zakażeniach				
Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Ryfabutyna ¹ Metabolit 25- <i>O</i> -deacetylorifabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie ↑ 38-krotnie	↑ 2,5-krotnie ↑ 16-krotnie
	Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w ChPL dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.			
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane.			
Worykonazol	200 co 12 h	100 co 12 h	↓ 39%	↓ 24%
	Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.			
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Bedakilina	Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz ChPL dla bedakiliny).			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Klarytromycyna Metabolit 14-OH klarytromycyna	500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%
	U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.			
Delamanid	Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL dla delamanidu).			
Erytromycyna, itraconazol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.			

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

Klozapina, pimozyd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
--------------------	--

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym.			
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu. Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Kwetiapina	Ponieważ rytonawir hamuje izoenzym CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny. Równoczesne stosowanie rytonawiru z kwetiapiną jest przeciwwskazane , ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3).			
Agonista receptorów β₂-adrenergicznych (długo działający)				
Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.			
Antagoniści kanału wapniowego				
Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Antagoniści endoteliny				
Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększyć w stanie stacjonarnym stężenie maksymalne (C _{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC) bozentanu.			
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).			
Pochodne sporyszu				
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Lek pobudzający perystaltykę				
Cyzapryd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C				
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez rytonawir. Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z rytonawirem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności AlAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.			
Inhibitor proteazy HCV				
Symeprewir	200 raz na dobę	100 co 12 h	↑ 7,2-krotny	↑ 4,7-krotny
Rytonawir zwiększa stężenia symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem.				
Inhibitory reduktazy HMG-CoA				
Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA takich, jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększą się w czasie jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwretrowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Hormonalne środki antykoncepcyjne				
Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				
Leki immunosupresyjne				
Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy te produkty lecznicze podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi				
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A4 należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu. Jednoczesne stosowanie rytonawiru z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz ChPL dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).			
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)				
Awanafile	50, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie
Jednoczesne stosowanie awanafile z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Syldenafile	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka syldenafile nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie syldenafile z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).				

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Tadalafil	20, pojedyncza dawka Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz ChPL dla tadalafilu.	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Wardenafil	5, pojedyncza dawka Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badania interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu rytonawiru i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3 – 4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli rytonawir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.			
Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ >20-krotnie	↑ 87%
	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń triazolamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Petydyna	50, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetydyny	Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu — norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.			
Alprazolam	1, pojedyncza dawka	200 co 12 h, 2 dni	↑ 2,5-krotny	↔
		500 co 12 h, 10 dni	↓ 12%	↓ 16%
Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.				
Buspiron	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Lek nasenny				
Zolpidem	5	200, 4 dawki	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.				
Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny				
Bupropion	150	100 co 12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 co 12 h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje izoenzym CYP2B6 <i>in vitro</i> , nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez dwa dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężeń bupropionu może się rozpocząć kilka dni po zapoczątkowaniu podawania rytonawiru w skojarzeniu.				

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka rytonawiru (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Steroidy				
Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.			
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.				
Terapia zastępcza hormonami tarczycy				
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje między produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. U pacjentów leczonych lewotyroksyną należy kontrolować stężenie tyreotropiny (TSH), przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.			
NO: nie określono.				
¹ Na podstawie porównania grup równoległych.				
² Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem.				

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

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

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

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U dużej liczby kobiet w ciąży (6100 żywych urodzeń) stosowano rytonawir; w przypadku 2800 żywych urodzeń narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze ciąży. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Dane te nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Rytonawir może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

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

Karmienie piersią

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir jest obecny w mleku ludzkim.

Nie ma informacji dotyczących wpływu rytonawiru na karmione piersią niemowlęta lub wpływu leku na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość (1) przeniesienia zakażenia HIV (u niemowląt bez zakażenia HIV), (2) rozwinięcie się oporności wirusa (u niemowląt z zakażeniem HIV) oraz (3) ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, kobiety będące nosicielkami HIV, które otrzymują rytonawir, nie powinny karmić dzieci piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy są stwierdzonym działaniem niepożądanym, które należy uwzględnić prowadząc pojazd lub obsługując urządzenie mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem u pacjentów otrzymujących tylko rytonawir lub rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi były zaburzenia żołądka i jelit [w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu)], zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również wokół ust) oraz zmęczenie lub osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania stwierdzono po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 6. Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, dna moczanowa, obrzęki, również obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca
	Rzadko	Hiperglikemia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku, parestezje wokół ust i obwodowe, bóle głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
	Często	Bezsennność, niepokój, splątanie, zaburzenia uwagi, omdlenie, napady drgawek
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, w tym hipotonia ortostatyczna, uczucie zimna dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból w części ustnej gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu), nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami elektrolitowymi), wymioty, niestrawność
	Często	Brak łaknienia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (w tym żółtaczką)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowo-grudkowa)
	Często	Trądzik
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów i pleców
	Często	Zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, bóle mięśni, miopatia — zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększone oddawanie moczu, zaburzenie czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny)
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek
	Nieznana	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotoki miesiączkowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
	Często	Gorączka, zmniejszenie masy ciała

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia magnezu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

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

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania rytonawiru u dzieci w wieku 2 lat i starszych jest podobny jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia z ostrym przedawkowaniem rytonawiru u ludzi są ograniczone. Jeden z pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1 500 mg/dobę i informował o pojawieniu się parestezji, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki.

Informowano też o przypadku niewydolności nerek z towarzyszącym zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych.

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Nasilanie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy oraz wpływu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy najczęściej osiąga się podając rytonawir w dawce 100 mg do 200 mg na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

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

Dodatkowe informacje odnośnie wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz ChPL dla danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 45 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiła 5,5 (7,6) w przypadku podawania rytonawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W 3. dniu narażenie na rytonawir było około 1,5 razy większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym w przypadku podawania dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

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

Oporność

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

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

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Rytonawir początkowo opracowano i zatwierdzono przy maksymalnej dawce dobowej 1 200 mg jako pojedynczy lek przeciwtretowirusowy. Obecne wytyczne dotyczące leczenia zalecają stosowanie rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy przy mniejszych dawkach dobowych i jest najczęściej stosowany w dawkach od 100 do 200 mg na dobę. ChPL podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy zawierają opis rozwoju klinicznego stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne.

Dzieci i młodzież

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

W badaniu zakończonym w 2003 r., 50 dzieci w wieku od 4 tygodni do 2 lat, zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i lamiwudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z zydowudyną 160 mg/m² pc. co 8 h i lamiwudyną 4 mg/kg mc. co 12 h. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt rytonawiru do stosowania parenteralnego i dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i absolutnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Po podaniu wielokrotnym kumulacja rytonawiru była nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie

pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może z powodu indukcji enzymu, ale wydają się ulegać stabilizacji pod koniec okresu dwóch tygodni. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio poniżej 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

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

Tabela 7. Schemat dawkowania rytonawiru

	100 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę ¹	200 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę	
C_{max} (µg/ml)	0,84 ±0,39	0,89	3,4 ±1,3	4,5 ±1,3	
C_{min} (µg/ml)	0,08 ±0,04	0,22	0,16 ±0,10	0,6 ±0,2	
AUC _{12 lub 24} (µg·h/ml)	6,6 ±2,4	6,2	20,0 ±5,6	21,92 ±6,48	
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	
Cl/F (l/h)	17,2 ±6,6	16,1	10,8 ±3,1	10,0 ±3,2	

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

Interakcje farmakokinetyczne między rytonawirem oraz indynawirem oceniano w 5 grupach zdrowych ochotników dorosłych w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym z zastosowaniem dawki wielokrotnej. W stanie stacjonarnym rytonawir zwiększał stężenia idynawiru w osoczu ze zwiększeniem pola powierzchni pod krzywą (AUC) do 475% i zwiększeniem stężenia maksymalnego (C_{max}) do 110%.

W badaniu oceniającym interakcje farmakokinetyczne między rytonawirem i sakwinawirem u zdrowych ochotników w 6 grupach badania przekrojowego z dawką pojedynczą skojarzone podawanie rytonawiru i sakwinawiru powodowało > 50-krotne zwiększenie wartości AUC oraz 22-krotne zwiększenie wartości C_{max} sakwinawiru.

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Wydalanie

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

wynosiła 9,0 l/h/m² u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki:

Kopowidon
Sorbitanu laurynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu chlorek
Sodu stearylofumaran

Otoczka:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

W przypadku butelek z HDPE: po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 45 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu z aluminiową wkładką do plombowania indukcyjnego i środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkość opakowań: 30, 90, 100 oraz opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Blister z OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierający 30 i 90 tabletek.

Blister perforowany jednodawkowy z OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierający 30 x 1, 90 x 1 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1
2900 Komarom
WĘGRY

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
NIEMCY

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKI Z HDPE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Należy przyjmować z jedzeniem.

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 45 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1242/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/002 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/003 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ritonavir Viartis

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Należy przyjmować z jedzeniem.

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1242/001 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/002 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/003 100 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ritonavir Viartis

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BUTELKI) (Z NIEBIESKIM POŁEM „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Należy przyjmować z jedzeniem.

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 45 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1242/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ritonavir Viartis

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA BUTELKĘ ZAWARTĄ W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ NIEBIESKIEGO POŁA „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych. Składnik opakowania zbiorczego nieprzeznaczony do oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Należy przyjmować z jedzeniem.

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 45 dni.

Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1242/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (BLISTRY)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

30 x 1 tabletka powlekana (dawka jednostkowa)

90 x 1 tabletka powlekana (dawka jednostkowa)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Należy przyjmować z jedzeniem.

Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1242/005 30 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/006 90 tabletek powlekanych
EU/1/17/1242/007 30 x 1 tabletki powlekane (dawka jednostkowa)
EU/1/17/1242/008 90 x 1 tabletki powlekane (dawka jednostkowa)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ritonavir Viatrix

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY JEDNODAWKOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ritonavir Viatris 100 mg tabletki powlekane rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Ritonavir Viatris
3. Jak przyjmować Ritonavir Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ritonavir Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Ritonavir Viatris jest rytonawir. Rytonawir jest inhibitorem proteazy stosowanym w skojarzeniu z innymi lekami przeciw HIV (lekami przeciwretrowirusowymi) jako środek nasilający działanie innych leków (środek nasilający właściwości farmakokinetyczne) w celu kontrolowania zakażenia HIV. Rytonawir jako środek nasilający działanie innych leków nie leczy bezpośrednio zakażenia wirusem HIV, ale zwiększa stężenie innych inhibitorów proteazy we krwi, aby wzmocnić ich działanie w celu kontrolowania zakażenia wirusem HIV pacjenta. Lekarz zadecyduje, z którymi z tych leków należy zastosować Ritonavir Viatris, aby osiągnąć u pacjenta najlepszy efekt.

Ritonavir Viatris stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz dorosłych zakażonych HIV, który wywołuje AIDS.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Ritonavir Viatris

Kiedy nie stosować leku Ritonavir Viatris

- jeśli pacjent ma uczulenie na rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w przypadku ciężkiej choroby wątroby.
- w przypadku przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - astemizolu lub terfenadyny (powszechnie stosowanych w leczeniu objawów alergii — leki te mogą być dostępne bez recepty);
 - amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny (stosowanych w leczeniu niemięrnego serca);
 - dihydroergotaminy, ergotaminy (stosowanych w migrenowych bólach głowy);
 - ergonowiny, metyloergonowiny (stosowanych w hamowaniu intensywnych krwotoków, które mogą wystąpić po porodzie lub poronieniu);
 - klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, triazolamu lub podawanego doustnie midazolamu (stosowane w bezsenności i (lub) stanach lękowych);

- kłozapiny, pimozydu (stosowanych w leczeniu zaburzeń myślenia lub emocji);
- kwetiapiny (stosowanej w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- lurazydonu (stosowanego w leczeniu depresji);
- ranolazyny (stosowanej w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [dławica]);
- petydyny, propoksyfenu (leki przeciwbólowe);
- cyzaprydu (stosowanego w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- symwastatyny, lowastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- neratynibu (stosowanego w leczeniu raka piersi);
- lomitapidu (stosowanego w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyny (stosowanej w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego);
- kwasu fusydowego (stosowanego w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- syldenafilu, jeśli u pacjenta występuje choroba płuc, zwana nadciśnieniem płucnym, powodująca trudności w oddychaniu. Pacjenci, u których ta choroba nie występuje mogą stosować sildenafil w leczeniu impotencji (zaburzenia erekcji) pod kontrolą lekarza (patrz punkt **Ritonavir Viatris a inne leki**);
- awanafilu lub wardenafilu (stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji);
- kolchicyny (stosowanej w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt **Ritonavir Viatris a inne leki**);
- preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on hamować właściwe działanie rytonawiru. Dziurawiec zwyczajny jest często używany w preparatach ziołowych, które są dostępne bez recepty.

Pacjent, który obecnie stosuje któryś z wymienionych powyżej leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest wskazana zmiana na inny lek na czas przyjmowania leku Ritonavir Viatris.

Należy również zapoznać się z listą leków w punkcie „Ritonavir Viatris a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, których stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ritonavir Viatris należy omówić to z lekarzem.

Ważne informacje

- Jeśli Ritonavir Viatris stosuje się jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należy dokładnie przeczytać ulotki załączone do opakowań tych innych leków. Ulotki te mogą zawierać dodatkowe informacje o tym, kiedy nie stosować rytonawiru. W razie wątpliwości dotyczących leku Ritonavir Viatris (rytonawir) lub innych przepisanych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.
- Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS.
- Osoby stosujące rytonawir mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV lub z AIDS. Ważne jest zatem pozostawanie pod opieką lekarza prowadzącego podczas stosowania leku Ritonavir Viatris.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent choruje lub chorował na:

- **Schorzenia wątroby** w przeszłości.
- **Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C** i jest obecnie leczony podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych mogą być konieczne dodatkowe badania krwi, aby ocenić czynność wątroby.
- **Hemofilię**, ponieważ informowano o nasileniu krwawień u pacjentów z hemofilią, przyjmujących tego rodzaju leki (inhibitory proteazy). Przyczyna nie jest znana. Może być konieczne zastosowanie dodatkowego leku, aby zwiększyć krzepliwość krwi (czynnik VIII) i opanować ewentualne krwawienie.

- **Zaburzenia erekcji**, ponieważ każdy z leków stosowanych w zaburzeniach erekcji może powodować niedociśnienie tętnicze i przedłużający się wzwód.
- **Cukrzycę**, ponieważ informowano o nasileniu się objawów cukrzycy lub jej wystąpieniu u niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy.
- **Choroby nerek**, ponieważ lekarz prowadzący może uznać za wskazane zweryfikowanie dawkowania innych leków przyjmowanych przez pacjenta (takich jak inhibitory proteazy).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli wystąpią:

- **Biegunka lub wymioty**, które nie ustępują (utrzymują się), ponieważ może to zmniejszyć skuteczność przyjmowanych leków.
- **Nudności, wymioty lub bóle brzucha**, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na dolegliwości ze strony trzustki (zapalenie trzustki). U niektórych pacjentów przyjmujących rytonawir wystąpić mogą poważne dolegliwości ze strony trzustki. W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- **Objawy zakażenia** — należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), którzy rozpoczęli leczenie przeciw HIV wystąpić mogą objawy zakażeń, które przebyli w przeszłości, choć mogli o tym nie wiedzieć. Uważa się, że jest to spowodowane poprawą odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabienie siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie.
- **Szywność stawów, dolegliwości bólowe** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ mogą to być objawy choroby powodującej zniszczenie tkanki kostnej (martwica kości). Choroba ta może się rozwinąć u niektórych pacjentów przyjmujących kilka leków przeciwretrowirusowych.
- **Bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku z leczeniem przeciwretrowirusowym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydowymi. W rzadkich przypadkach schorzenia mięśni były poważne (patrz punkt 4. **Możliwe działania niepożądane**).
- **Zawroty głowy o różnym nasileniu, omdlenia lub nieprawidłowe bicie serca**. U niektórych pacjentów stosujących rytonawir mogą wystąpić zmiany w zapisie EKG. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wadę serca lub zaburzenia przewodzenia.
- W przypadku jakichkolwiek problemów ze zdrowiem, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku Ritonavir Viatris nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ritonavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty. Są leki, których absolutnie nie wolno stosować jednocześnie z rytonawirem. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Ritonavir Viatris”. Są inne leki, które można stosować jedynie wtedy, gdy zostaną zachowane pewne warunki, jak to opisano poniżej.

Poniższe ostrzeżenia mogą dotyczyć sytuacji, gdy lek Ritonavir Viatris stosowany jest jako środek nasilający działanie innych leków (środek nasilający właściwości farmakokinetyczne).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ należy wtedy zachować szczególną ostrożność.

- **Syldenafil lub tadalafil** stosowane w impotencji (zaburzeniach erekcji). Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) częstości stosowania tych leków, aby nie doszło do niedociśnienia tętniczego i przedłużającego się wzwodu. Nie należy stosować leku Ritonavir Viatris z syldenafilem, jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie płucne (patrz punkt 2. „**Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Ritonavir Viatris**”). Jeśli pacjent z nadciśnieniem płucnym jest leczony tadalafil, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Kolchicina** (stosowana w dnacie moczanowej), ponieważ rytonawir może powodować zwiększenie stężenia tego leku we krwi. Nie wolno stosować rytonawiru z kolchiciną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz również punkt „**Kiedy nie stosować leku Ritonavir Viatris**”, powyżej).
- **Digoksyna** (lek stosowany w chorobach serca). Lekarz prowadzący może dobrać dawkę digoksyny i dokładnie obserwować pacjenta, który stosuje digoksynę i Ritonavir Viatris, aby uniknąć powikłań ze strony serca.
- **Hormonalne środki antykoncepcyjne** zawierające etynyloestradiol, ponieważ rytonawir może zmniejszać skuteczność tych środków. W zamian zaleca się stosowanie prezerwatywy lub innej niż hormonalna metody zapobiegania ciąży. Podczas stosowania tego typu hormonalnych środków antykoncepcyjnych i rytonawiru można również zaobserwować nieregularne krwawienie z macicy.
- **Atorwastatyna lub rozuwastatyna** (stosowane gdy stężenie cholesterolu we krwi jest wysokie), ponieważ rytonawir może zwiększać stężenie tych leków we krwi. Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego przed zastosowaniem któregośkolwiek z leków zmniejszających stężenie cholesterolu we krwi z rytonawirem (patrz również „**Kiedy nie stosować leku Ritonavir Viatris**” powyżej).
- **Leki steroidowe** (np. deksametazon, propionian flutykazonu, prednizolon, triamcynolon), ponieważ rytonawir może zwiększać stężenie tych leków we krwi, co może prowadzić do zespołu Cushinga (pojawienie się otyłości twarzy) i zmniejszenia wytwarzania kortyzolu (hormon). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku steroidowego lub dokładniej obserwować ewentualne objawy niepożądane.
- **Trazodon** (lek przeciwdepresyjny), ponieważ wystąpić mogą działania niepożądane, takie jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie, kiedy stosowany jest z rytonawirem.
- **Ryfampicina** (stosowana w leczeniu gruźlicy), ponieważ kiedy stosowane są z rytonawirem wystąpić może ciężkie uszkodzenie wątroby.
- **Bozentan, riociguat** (stosowane w nadciśnieniu płucnym), ponieważ rytonawir może zwiększać stężenia tych leków we krwi.

Są leki, których stosowanie razem z rytonawirem może być niewskazane, ponieważ ich działanie może nasilać się lub zmniejszać, gdy zażywane są jednocześnie. W niektórych przypadkach lekarz prowadzący może zalecić wykonanie odpowiednich badań laboratoryjnych, zmienić dawkowanie lub wykonywać okresowe badania pacjenta. Dlatego należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, w tym o preparatach ziołowych. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli stosowane są:

- amfetamina lub pochodne amfetaminy;
- antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna, ryfabutyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. abemacyklid, afatynib, apalutamid, certynib, enkorafenib, dazatynib, ibrutynib, nilotinib, wenetoklaks, winkrystyna, winblastyna);
- leki stosowane w leczeniu małej liczby płytek krwi (np. fostamatynib);
- leki przeciwzakrzepowe (np. dabigatranu eteksyłan, edoksaban, rywaroksaban, warapaksar, warfaryna);
- leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, fluoksetyna, imipramina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, sertralina, trazodon);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol);

- leki przeciwhistaminowe (np. loratadyna, feksofenadyna);
- leki przeciwretrowirusowe, w tym inhibitory proteazy HIV (atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir, typranawir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) i inne (marawirok, raltegravir);
- leki przeciwgruźlicze (bedakilina i delamanid);
- leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (np. glekaprewir/pibrentaswir i symeprewir);
- leki uspokajające, buspiron;
- leki na astmę, teofilina, salmeterol;
- atowakwon, lek stosowany w leczeniu pewnych rodzajów zapalenia płuc i malarii;
- buprenorfina, lek stosowany w leczeniu przewlekłego bólu;
- bupropion, lek stosowany, aby ułatwić rzucenie palenia;
- leki stosowane w padaczce (np. karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina, fenytoina);
- leki nasercowe (np. dyzopiramid, meksyletyna i antagoniści kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem i nifedypina);
- leki działające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus);
- lewotyroksyna (stosowana w leczeniu niewydolności tarczycy);
- morfina i leki o podobnych właściwościach stosowane w leczeniu silnego bólu (np. metadon, fentanyl);
- leki nasenne (np. alprazolam, zolpidem) oraz midazolam podawany we wstrzyknięciach;
- leki neuroleptyczne (np. haloperydol, rysperydon, tiorydazyna);
- kolchicina, stosowana w dnie moczanowej.

Są pewne leki, których w ogóle nie można stosować z rytonawirem. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Ritonavir Viatris”.

Stosowanie leku Ritonavir Viatris z jedzeniem i piciem

Ritonavir Viatris tabletki należy przyjmować z jedzeniem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jest duża ilość informacji na temat stosowania rytonawiru (substancja czynna leku Ritonavir Viatris) w okresie ciąży. Na ogół kobietom w ciąży podawano rytonawir po upływie pierwszych trzech miesięcy ciąży jako środek nasilający działanie innych leków (środek nasilający właściwości farmakokinetyczne) w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. Nie wydaje się, aby rytonawir zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu do oczekiwanych w populacji ogólnej.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety, będące nosicielkami HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ritonavir Viatris może powodować zawroty głowy. W razie wystąpienia tych objawów niepożądanych nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

Ritonavir Viatris zawiera sód

Lek zawiera 87,75 mg sodu w każdej tablecie. Odpowiada to 4,4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Jeśli pacjent potrzebuje przyjmować pięć lub więcej tabletek na dobę przez dłuższy czas, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, w szczególności, gdy zalecono pacjentowi przestrzeganie diety o niskiej zawartości soli (sodu).

3. Jak przyjmować Ritonavir Viatris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ten lek należy stosować codziennie, raz lub dwa razy na dobę z jedzeniem.

Ważne jest, aby tabletki leku Ritonavir Viatris połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani kruszyć.

Zalecana dawka leku Ritonavir Viatris:

- Ritonavir Viatris jest stosowany w celu nasilenia działania niektórych innych leków przeciw HIV. Typowa dawka u dorosłych wynosi 1 lub 2 tabletki raz lub dwa razy na dobę. Bardziej szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania, w tym dawkowanie u dzieci, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do każdego opakowania leku przeciw HIV, z którym podawany jest Ritonavir Viatris.

Lekarz prowadzący poinformuje, jaką dawkę stosować.

Dla dzieci mających problem z połknięciem tabletki bardziej odpowiednie mogą być inne postaci tego leku.

Aby zahamować rozwój zakażenia HIV, Ritonavir Viatris należy przyjmować codziennie, bez względu na poprawę stanu zdrowia. Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. W okresie występowania biegunki, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o wykonaniu dodatkowych badań kontrolnych.

Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Ritonavir Viatris, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, należy się upewnić, czy mamy odpowiednią ilość leku Ritonavir Viatris, aby wystarczyło go do następnej dostawy.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ritonavir Viatris

Jeśli pacjent przyjmie za dużą dawkę leku Ritonavir Viatris wystąpić może uczucie drętwienia lub mrowienia.

Jeśli okaże się, że pacjent przyjął więcej leku Ritonavir Viatris niż zalecano, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Ritonavir Viatris

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej. Jeśli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki, należy przyjąć tylko kolejną dawkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Ritonavir Viatris

Nie należy zaprzestawać stosowania leku Ritonavir Viatris bez zasięgnięcia porady lekarza prowadzącego, nawet jeśli nastąpi poprawa samopoczucia. Stosowanie leku Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami daje największą szansę na opóźnienie wystąpienia oporności na leki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane rytonawiru, gdy stosowany jest z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, zależą również od tych innych leków.

Należy zatem dokładnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania każdego z tych innych leków przeciwretrowirusowych.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- | | |
|---|---|
| • bóle w górnej lub w dolnej części brzucha | • ból głowy |
| • wymioty | • zawroty głowy |
| • biegunka (może być ciężka) | • ból gardła |
| • nudności | • kaszel |
| • zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca | • zaburzenia żołądkowe lub niestrawność |
| • uczucie mrowienia lub drętwienia dłoni, stóp lub wokół warg i jamy ustnej | • uszkodzenie nerwów, mogące powodować osłabienie i ból |
| • uczucie osłabienia lub zmęczenia | • świąd |
| • nieprzyjemny smak w ustach | • wysypka |
| | • ból stawów i ból pleców |

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- | | |
|---|---|
| • reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne (mogą być zaczerwienione, uniesione ponad powierzchnię otaczającej skóry, swędzące), ciężki obrzęk skóry i innych tkanek | • brak łaknienia |
| • bezsenność | • owrzodzenie jamy ustnej |
| • niepokój | • bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie |
| • zwiększenie stężenia cholesterolu | • gorączka |
| • zwiększenie stężenia trójglicerydów | • zmniejszenie masy ciała |
| • dna moczanowa | • wyniki badań laboratoryjnych: zmiany wyników badania krwi (takich jak wyniki badań biochemicznych krwi i morfologia krwi) |
| • krwawienie z żołądka | • splątanie |
| • zapalenie wątroby i zażółcenie skóry lub białkówki oczu | • trudności z koncentracją uwagi |
| • zwiększenie oddawania moczu | • omdlenie |
| • osłabienie czynności nerek | • niewyraźne widzenie |
| • drgawki (napady padaczkowe) | • obrzęk dłoni i stóp |
| • zmniejszenie liczby płytek krwi | • wysokie ciśnienie krwi |
| • uczucie pragnienia (odwodnienie) | • niskie ciśnienie krwi oraz uczucie zagrażającego omdlenia podczas wstawania z pozycji leżącej |
| • nieprawidłowo obfite miesiączki | • uczucie zimna w dłoniach i stopach |
| • wzdęcie z oddawaniem gazów | • trądzik |

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- zawał serca
- niewydolność nerek
- cukrzyca

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne, w tym pęcherze (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka)
- poważne reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)
- duże stężenia cukru we krwi

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- kamienie nerkowe

W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów lub bólów brzucha należy poinformować o tym lekarza prowadzącego, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na zapalenie trzustki. Należy również powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność stawów, dolegliwości bólowe (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości. Patrz również punkt 2. **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Ritonavir Viatris.**

U pacjentów z hemofilią typu A i B informowano o nasileniu krwawień podczas stosowania tego leku lub innego inhibitora proteazy. Gdyby to nastąpiło, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

U pacjentów leczonych rytonawirem informowano o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby, zapaleniu wątroby i rzadko żółtacze. Niektóre z tych osób chorowały na inne choroby lub przyjmowały inne leki. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub zapaleniem wątroby może nastąpić pogorszenie tej choroby.

Informowano też o bólach, tkliwości i osłabieniu mięśni, zwłaszcza w przypadkach skojarzonego stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu z lekami przeciwretrowirusowymi, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach były to poważne choroby mięśni (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego lub ciągłego bólu, tkliwości, osłabienia lub kurczów mięśni, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego lub izby przyjęć najbliższego szpitala.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na reakcję alergiczną po przyjęciu leku Ritonavir Viatris takich, jak wysypka, pokrzywka lub trudności w oddychaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy zgłosić się do lekarza prowadzącego, farmaceuty, izby przyjęć najbliższego szpitala lub gdy działanie niepożądane wymaga pilnej interwencji natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ritonavir Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie butelki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

W przypadku butelek z HDPE: po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 45 dni.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ritonavir Viatris

- Substancją czynną leku jest rytonawir. Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.
- Pozostałe składniki tabletki to: kopowidon, sorbitanu laurynian, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu chlorek, sodu stearylofumarat (patrz punkt 2, „Ritonavir Viatris zawiera sól”).
- Składniki otoczki tabletki to: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogole, hydroksypropyloceluloza, talk, żelaza tlenek żółty (E172), krzemionka koloidalna bezwodna, polisorbat 80.

Jak wygląda Ritonavir Viatris i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Ritonavir Viatris są żółte, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, o zaokrąglonym brzegu, z wytłoczonym napisem „M163” po jednej stronie i niezapisane po drugiej.

Ritonavir Viatris tabletki powlekane dostępny jest w plastikowych butelkach z zakrętkami i aluminiową wkładką do plombowania indukcyjnego, zawierających 30, 90 lub 100 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych 90 tabletek zawierających 3 butelki, każda po 30 tabletek. Butelki zawierają również środek osuszający. Nie spożywać środka osuszającego.

Lek dostępny również w postaci blistrów zawierających 30 i 90 tabletek oraz blistra perforowanego jednodawkowego zawierającego 30 x 1 oraz 90 x 1 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.