BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 87,75 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Gul, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med fasade kanter, cirka 19,1 mm x 10,2 mm, präglad med ”M163” på ena sidan och blank på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ritonavir är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter med hiv-1 infektion (vuxna och barn från 2 år och äldre).

4.2 Dosering och administreringssätt

Ritonavir Viatris bör förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektioner.

Dosering

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare
Då ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare måste produktresumén för den specifika proteashämmaren läsas.

Följande hiv-1 proteashämmare har blivit godkända för användning tillsammans med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare vid följande doser.

Vuxna
Amprenavir 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.
Atazanavir 300 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen.
Fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.
Lopinavir formulerad tillsammans med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg.
Saquinavir 1000 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos patienter som tidigare har fått antiretroviral behandling (ART). Initiera behandling med saquinavir 500 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen under de första 7 dagarna, sedan saquinavir 1000 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos ART-oerfarna patienter.
Tipranavir 500 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 200 mg två gånger dagligen.
Tipranavir tillsammans med ritonavir ska inte användas hos behandlingsnaiva patienter.

Darunavir 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos ART-erfarna patienter. Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen kan användas hos vissa ART-erfarna patienter. Se produktresumén för darunavir för mer information om dosering en gång dagligen hos ART-erfarna patienter.
Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos ART-oerfarna patienter

Barn och ungdomar
Ritonavir rekommenderas för barn i åldern 2 år och äldre. För fler dosrekommendationer, se produktinformation för andra proteashämmare som är godkända att administreras tillsammans med ritonavir.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Eftersom ritonavir primärt metaboliseras i levern, kan ritonavir vara lämpligt att med försiktighet användas som farmakokinetisk förstärkare för patienter med njurinsufficiens, beroende på vilken proteashämmare som ritonavir kombineras med. Då njurclearance av ritonavir är försumbar, förväntas inte någon minskning av total clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.
För specifik doseringsinformation för patienter med nedsatt njurfunktion, se produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Nedsatt leverfunktion
Ritonavir ska inte ges som farmakokinetisk förstärkare till patienter med dekompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.3). I avsaknad av farmakokinetiska studier hos patienter med stabil, svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Grade C) utan dekompensation, bör försiktighet iakttas då ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare eftersom ökade nivåer av den proteashämmare som ges samtidigt kan uppstå. Specifika rekommendationer för användning av ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare hos patienter med nedsatt leverfunktion är beroende av den proteashämmare som ges samtidigt. Produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt bör läsas för specifik doseringsinformation hos denna patientpopulation.

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel

Vuxna
Den rekommenderade dosen ritonavir är 600 mg (6 tabletter) peroralt två gånger dagligen (totalt 1 200 mg dagligen).

Gradvis ökning av dosen ritonavir i initialfasen av behandlingen kan förbättra toleransen. Behandling bör inledas med 300 mg (3 tabletter) två gånger dagligen under 3 dagar och ökas över en period på högst 14 dagar med 100 mg (1 tablett) två gånger dagligen åt gången upp till 600 mg två gånger dagligen. Patienten bör inte fortsätta med dosen 300 mg två gånger dagligen i mer än 3 dagar.

Pediatrisk population (från 2 år och äldre)
Den rekommenderade doseringen av ritonavir till barn är 350 mg/m^2 peroralt två gånger dagligen och skall inte överstiga 600 mg två gånger dagligen. Behandling med ritonavir ska påbörjas med 250 mg/m^2 och ökas med 2 till 3 dagars intervall med 50 mg/m^2 två gånger dagligen.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara mera lämpliga för administrering till denna population.

För äldre barn kan det vara lämpligt att ersätta andra beredningsformer med tabletter vid underhållsdosering.

Tabell 1. Omvandling av dos från pulver till oral suspension till tabletter för barn

Dos för pulver till oral suspension	Dos för tablett
175 mg (2,2 ml) två gånger dagligen	200 mg på morgonen och 200 mg på kvällen
350 mg (4,4 ml) två gånger dagligen	400 mg på morgonen och 300 mg på kvällen
437,5 mg (5,5 ml) två gånger dagligen	500 mg på morgonen och 400 mg på kvällen
525 mg (6,6 ml) två gånger dagligen	500 mg på morgonen och 500 mg på kvällen

Ritonavir rekommenderas inte till barn under 2 år eftersom det saknas data avseende säkerhet och effekt.

Särskilda patientgrupper

Äldre
Farmakokinetisk data visar att dosjustering inte är nödvändigt för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion
För närvarande finns inga specifika data för denna patientgrupp, varför exakta dosrekommendationer inte kan ges. Renal clearance av ritonavir är försumbar och en sänkning av total clearance förväntas därför inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom ritonavir till hög grad är proteinbundet är det osannolikt att signifikanta mängder ritonavir avlägsnas med hemodialys eller peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion
Ritonavir metaboliseras och elimineras huvudsakligen i levern. Farmakokinetiska data indikerar att ingen dosanpassning är nödvändig hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Ritonavir får inte ges till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för ritonavir för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Ritonavir Viatris filmdragerade tabletter ska administreras oralt och bör intas med föda (se avsnitt 5.2).

Ritonavir Viatris filmdragerade tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, konsultera kontraindikationsavsnittet i produktresumén för den proteashämmaren som ges samtidigt.

Ritonavir ska inte ges som farmakokinetisk förstärkare eller som ett antiretroviralt läkemedel till patienter med dekompenserad leversjukdom.

In vitro- och *in vivo* studier har visat att ritonavir är en potent hämmare av CYP3A- och CYP2D6-medierade biotransformationer. Följande läkemedel är kontraindicerade vid användning tillsammans med ritonavir och, såvida inget annan nämns, är kontraindikationen baserad på potentialen för ritonavir att hämma metabolismen av det läkemedel som administreras samtidigt, vilket resulterar i en ökad exponering för det läkemedel som ges samtidigt, samt en ökad risk för biverkningar.

Den enzymmodulerande effekten av ritonavir kan vara dosberoende. För vissa produkter kan kontraindikationer vara mer relevanta då ritonavir används som ett antiretroviralt läkemedel än när ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare (t.ex. rifabutin och vorikonazol):

Tabell 2. Läkemedel som är kontraindicerade när Ritonavir används

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen	Orsak
Ökad eller minskad nivå av samtidigt administrerade läkemedel		
α_1-Adrenoreceptor-antagonister	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin, vilket kan leda till svår hypotension (se avsnitt 4.5).
Analgetika	Petidin, propoxyfen	Ökade plasmakoncentrationer av norpetidin och propoxyfen. Ökar därmed risken för allvarlig andningsdepression eller hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentrationer av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.5).
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin. Ökar därmed risken för arytmi eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Antibiotika	Fusidinsyra	Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra och ritonavir.
Antimykotika	Vorikonazol	Samtidig användning av ritonavir (400 mg två gånger dagligen och mer) och vorikonazol är kontraindicerat beroende på en sänkning av vorikonazols plasmakoncentrationer och eventuellt förlorad effekt (se avsnitt 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Ökar därmed risken för allvarliga arytmier av dessa medel.
Giktmedel	Kolkicin	Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Antibiotika mot mykobakterier	Rifabutin	Samtidig användning av ritonavir (500 mg två gånger dagligen), som antiretroviralt läkemedel, och rifabutin, beroende på en ökning av rifabutins serumkoncentrationer och risk för biverkningar inklusive uveit (se avsnitt 4.4). Rekommendationer gällande användning av ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare med rifabutin är beskrivna i avsnitt 4.5.

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klassen	Orsak
Antipsykotika/Neuroleptika	Lurasidon	Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
	Klozapin, pimozid	Ökade plasmakoncentrationer av klozapin och pimozid. Ökar därmed risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
	Quetiapin	Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
Ergotderivat	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ökade plasmakoncentrationer av ergotderivat som leder till akut ergot toxicitet, inklusive vasospasm och ischemi.
Motilitetsstimulerande medel	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Ökar därmed risken för allvarliga arytmier av detta medel.
Lipidmodifierande medel		
HMG Co-A Reduktashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; ökar därmed risken för myopati inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5).
Mikrosomalt triglycerid transferprotein-hämmare (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lompitapid (se avsnitt 4.5).
PDE5 hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Sildenafil	Kontraindicerad då det enbart används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökade plasmakoncentrationer av sildenafil. Ökar därmed risken för sildenafil-associerade biverkningar (vilka inkluderar hypotension och synkope). Se avsnitt 4.4 och 4.5 för samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Lugnande medel/hypnotika	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam. Ökar därmed risken för extrem sedering och andningsdepression av dessa medel. (Gällande försiktighet för parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5).
Minskad nivå av ritonavir		
Naturläkemedel	Johannesört	Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum)* beroende på risken för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av ritonavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Ritonavir är inte ett botemedel för hiv-1 infektion eller AIDS. Patienter som får ritonavir eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer av en hiv-1 infektion.

När ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare bör hänsyn tas till samtliga detaljer gällande varningar och försiktighet som är relevanta för den specifika proteashämmaren. Produktresumén för den specifika proteashämmaren bör därför läsas.

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption
Extra uppföljning rekommenderas vid förekomst av diarré. Den relativt höga frekvensen av diarré under behandlingen med ritonavir kan försämra absorptionen och effekten (på grund av sänkt compliance) av ritonavir eller andra samtidiga läkemedel. Allvarlig och ihållande kräkning och/eller diarré i samband med användning av ritonavir kan också försämra njurfunktionen. Det rekommenderas att njurfunktionen övervakas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hemofili
Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, som behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare, alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen har inte klarlagts. Patienter med hemofili skall därför göras uppmärksamma på risken för ökad blödning.

Vikt och metabola parametrar
Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon särskild behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit
Pankreatit bör övervägas vid kliniska symptom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (såsom förhöjda serumlipas- eller amylasvärden), vilka tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa tecken eller symptom bör utvärderas och behandlingen med Ritonavir Viatris avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom
Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jiroveci* pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Morbus Graves och autoimmun hepatit) har också rapporterats under immunrekonstitution; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen påbörjats.

Leversjukdom
Ritonavir skall inte ges till patienter med dekompenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för

svåra och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling mot hepatit B eller C, se även produktinformationen för dessa läkemedel.

Patienter med leverdysfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av avvikelser i leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga att avbryta behandlingen.

Njursjukdom
Eftersom renalt clearance av ritonavir är obetydligt, förväntas totalt clearance inte sjunka hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 4.2).

Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulär skada (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats i samband med klinisk användning av tenofovirdisoproxilfumarat (DF) (se avsnitt 4.8).

Osteonekros
Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmassa), har fall av osteonekros rapporterats hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsterapi (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk och -smärta, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning av PR intervallet
Ritonavir har visat sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar av PR intervallet hos vissa friska frivilliga. Sällsynta rapporter av 2:a eller 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som har fått läkemedel kända för att förlänga PR intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir. Ritonavir Viatris ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

<u>Interaktioner med andra läkemedel</u>

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel
Följande varningar och försiktighetsmått skall övervägas då ritonavir används som ett antiretroviralt medel. När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare vid nivåerna 100 mg och 200 mg kan det inte antas att följande varningar och försiktighetsmått gäller. När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare bör samtliga detaljer gällande varningar och försiktighet som är relevanta för den specifika proteashämmaren övervägas och därför bör produktresumén, avsnitt 4.4, för den specifika proteashämmaren läsas för att utvärdera ifall informationen nedan är aktuell.

PDE5 hämmare
Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som får ritonavir bör ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av ritonavir och dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan resultera i associerade biverkningar såsom hypotension och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av avanafil eller vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reduktashämmare
HMG-CoA reduktashämmarna simvastatin och lovastatin är i hög grad beroende av CYP3A-metabolism varför samtidig användning av ritonavir tillsammans med simvastatin eller lovastatin inte rekommenderas då det föreligger en ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys. Försiktighet måste också iakttas och en sänkning av dosen bör övervägas om ritonavir används samtidigt med atorvastatin som metaboliseras i mindre utsträckning av CYP3A. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Mekanismen för denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Då de ges

tillsammans med ritonavir doserat som en farmakokinetisk förstärkare eller som ett antiretroviralt medel ska de lägsta doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A och interaktioner med ritonavir förväntas inte. Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Kolkicin
Livshotande och dödliga interaktioner har rapporterats hos patienter som behandlas med kolkicin och starka CYP3A-hämmare såsom ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Digoxin
Förskrivning av ritonavir till patienter som tar digoxin bör ske med särskild försiktighet eftersom samtidig administrering av ritonavir och digoxin förväntas öka digoxinnivåerna. De förhöjda digoxinnivåerna kan sjunka med tiden (se avsnitt 4.5).

Till patienter, som redan tar digoxin när ritonavir introduceras, skall digoxindosen reduceras till hälften av patientens normala dos och patienten behöver följas noggrannare än normalt under flera veckor efter initiering av samtidig behandling med ritonavir och digoxin.

Till patienter, som redan tar ritonavir när digoxin introduceras, skall digoxin introduceras mera gradvist än normalt. Digoxinnivåer skall övervakas oftare än normalt under denna period. Dosjusteringar ska utföras, om nödvändigt, baserat på kliniska och elektrokardiografiska resultat och på digoxinnivåerna.

Etinylestradiol
Eftersom ritonavir även vid terapeutiska eller låga doser kan minska effekten av samtidigt administrerade orala preventivmedel som innehåller östrogen och förändra blödningsprofilen i livmodern, bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas.

Glukokortikoider
Samtidig användning av ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte behandlingsnyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (se avsnitt 4.5).

Trazodon
Förskrivning av ritonavir till patienter som använder trazodon bör ske med särskild försiktighet. Trazodon är ett CYP3A4-substrat och vid samtidig administrering med ritonavir förväntas trazodonnivåerna att öka. Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats i interaktionsstudier med engångsdos på friska frivilliga (se avsnitt 4.5).

Rivaroxaban
Det rekommenderas inte att använda ritonavir till patienter som får rivaroxaban på grund av risken för ökad blödning (se avsnitt 4.5).

Riociguat
Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för riociguat (se avsnitt 4.5).

Vorapaxar
Samtidig användning av ritonavir rekommenderas inte på grund av risken för ökad exponering för vorapaxar (se avsnitt 4.5).

Bedakilin
Starka CYP3A4-hämmare, såsom proteashämmare, kan öka exponeringen för bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med ritonavir undvikas. Om nyttan ändå överväger risken, måste samtidig administrering av

bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och övervakning av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.5 och bedakilins produktresumé).

Delamanid
Samtidig administrering av delamanid och en stark CYP3A-hämmare (ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig, rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt 4.5 och produktresumén för delamanid).

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare
Interaktionsprofilerna av hiv-proteashämmare som administreras samtidigt med låga doser av ritonavir är beroende av den specifika proteashämmaren som administreras samtidigt.

För en förklaring av mekanismerna och de potentiella mekanismerna som bidrar till interaktionsprofilen för proteashämmaren, se avsnitt 4.5. Se även produktresumén för den specifika proteashämmaren som förstärks.

Saquinavir
Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen bör inte användas. Högre doser av ritonavir har visat sig vara associerade med en ökad frekvens av biverkningar. Samtidig administrering av saquinavir och ritonavir har lett till svåra biverkningar, huvudsakligen diabetisk ketoacidos och leverstörningar, särskilt hos patienter med redan föreliggande leversjukdom.

Saquinavir/ritonavir ska inte ges tillsammans med rifampicin, på grund av risken för svår levertoxicitet (yttrar sig som förhöjda levertransaminaser) om dessa tre läkemedel ges tillsammans (se avsnitt 4.5).

Tipranavir
Samtidig administrering av tipranavir med 200 mg ritonavir har associerats med rapporter av klinisk hepatit och dekompensation av levern inklusive några dödsfall. Extra övervakning skall ske hos patienter med kronisk hepatit B eller hepatit C-infektion, eftersom dessa patienter har större risk för levertoxicitet.

Doser av ritonavir lägre än 200 mg två gånger dagligen bör inte användas då de kan påverka effekt-profilen av kombinationen.

Fosamprenavir
Samtidig administrering av fosamprenavir och ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av kombinationen och rekommenderas därför inte.

Atazanavir
Samtidig administrering av atazanavir och ritonavirdoser högre än 100 mg en gång dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av atazanavir (hjärteffekter, hyperbilirubinemi) och rekommenderas därför inte. Endast då atazanavir och ritonavir administreras tillsammans med efavirenz kan en dosökning till 200 mg ritonavir en gång dagligen övervägas. I detta fall är noggrann klinisk övervakning nödvändig. Se produktresumén för atazanavir för ytterligare detaljer.

<u>Hjälpämnen</u>

Detta läkemedel innehåller 87,75 mg natrium per tablett vilket motsvarar 4,4% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g per vuxen.

Den maximal dagliga dosen av denna produkt motsvarar 53% av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium.

Ritonavir har högt natriuminnehåll. Detta ska särskilt tas beaktas för de som ordinerats en natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel

Ritonavir har en hög affinitet för flera cytokrom P450 (CYP) isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av ritonavir och läkemedel som i huvudsak metaboliseras av CYP3A kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska effekt eller biverkningar. För vissa specifika läkemedel (t.ex. alprazolam) kan den hämmande effekten av ritonavir på CYP3A4 minska med tiden. Ritonavir har också en hög affinitet för P-glykoprotein och kan hämma detta transportprotein. Ritonavirs hämmande effekt (med eller utan andra proteashämmare) på P-glykoproteins aktivitet kan minska med tiden (t.ex. digoxin och fexofenadin – se tabell nedan ”Ritonavirs effekter på icke-antiretrovirala läkemedel”). Ritonavir kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 och därmed öka biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras på detta sätt och kan därmed resultera i minskad systemisk exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare finns även i produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Läkemedel som påverkar ritonavirnivåer

Serumnivåer av ritonavir kan minska vid samtidig användning av naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum).* Detta beror på att johannesört inducerar enzymer som metaboliserar läkemedel. Naturläkemedel som innehåller johannesört får därför inte användas i kombination med ritonavir. Om en patient redan tar johannesört, sätt ut johannesört och kontrollera om möjligt virusnivåerna. Nivåerna av ritonavir kan öka vid utsättande av johannesört. Ritonavirdosen kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter utsättandet av behandling med johannesört (se avsnitt 4.3).

Serumnivåer av ritonavir kan påverkas av vissa läkemedel som administreras samtidigt (t.ex. delavirdin, efavirenz, fenytoin och rifampicin). Dessa interaktioner finns beskrivna i läkemedelsinteraktionstabellen nedan.

Läkemedel som påverkas vid användning av ritonavir

Interaktioner mellan ritonavir och proteashämmare, andra antiretrovirala medel än proteashämmare och andra icke-antiretrovirala läkemedel anges i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Tabell 3. Läkemedelsinteraktioner – ritonavir med proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Amprenavir	600/12 h	100/12 h	Amprenavir[2]	↑ 64 %	↑ 5-faldig
	Ritonavir ökar amprenavirs serumnivåer som ett resultat av inhibering av CYP3A4. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av 600 mg amprenavir två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Ritonavir oral lösning skall inte ges samtidigt med amprenavir oral lösning till barn, beroende på risken för toxicitet från hjälpämnen i de båda läkemedlen. För ytterligare information, se produktresumén för amprenavir.				

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Atazanavir	300/24 h	100/24 h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11-faldig
			Atazanavir[1]	↑ 2-faldig	↑ 3-7-faldig
	Ritonavir ökar serumnivåerna av atazanavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av 300 mg atazanavir en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos behandlingserfarna patienter. För ytterligare information, se produktresumén för atazanavir.				
Darunavir	600, engångsdos	100/12 h	Darunavir	↑ 14-faldig	
	Ritonavir ökar serumnivåerna av darunavir på grund av en hämning på CYP3A. Darunavir måste ges tillsammans med ritonavir för att säkerställa dess terapeutiska effekt. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med darunavir. För ytterligare information, se produktresumén för darunavir.				
Fosamprenavir	700/12 h	100/12 h	Amprenavir	↑ 2,4-faldig	↑ 11-faldig
	Ritonavir ökar serumnivåerna av amprenavir (från fosamprenavir) som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Fosamprenavir måste ges tillsammans med ritonavir för att säkerställa terapeutisk effekt. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Ritonavirdoser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med fosamprenavir. För ytterligare information, se produktresumén för fosamprenavir.				
Indinavir	800/12 h	100/12 h	Indinavir[3]	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400/12 h	400/12 h	Indinavir[3]	↔	↑ 4-faldig
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir ökar serumnivåerna av indinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende på effekt och säkerhet, har inte fastställts. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen. Om ritonavir (100 mg två gånger dagligen) ges tillsammans med indinavir (800 mg två gånger dagligen) bör försiktighet iakttas då risken för nefrolitiasis kan vara förhöjd.				
Nelfinavir	1 250/12 h	100/12 h	Nelfinavir	↑ 20–39 %	ND
	750, engångsdos	500/12 h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir ökar serumnivåerna av nelfinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende på effekt och säkerhet, har inte fastställts. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning uppnås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen.				

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Saquinavir	1000/12 h	100/12 h	Saquinavir[4]	↑ 15-faldig	↑ 5-faldig
			Ritonavir	↔	↔
	400/12 h	400/12 h	Saquinavir[4]	↑ 17-faldig	ND
			Ritonavir	↔	↔
	Ritonavir ökar serumnivåerna av saquinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Saquinavir skall endast ges tillsammans med ritonavir. Ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med saquinavir 1000 mg två gånger dagligen ger en systemisk exponering av saquinavir över 24 timmar liknande den eller högre än den som fås med saquinavir 1 200 mg tre gånger dagligen utan ritonavir. I en klinisk studie som undersökte interaktion mellan rifampicin 600 mg en gång dagligen och saquinavir 1000 mg tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos friska frivilliga, sågs svår levercellulär toxicitet med transaminashöjningar upp till > 20 gånger högre än det normala övre gränsvärdet efter 1 till 5 dagar av samtidig administrering. På grund av risken för svår levertoxicitet ska saquinavir/ritonavir inte ges tillsammans med rifampicin. För ytterligare information, se produktresumén för saquinavir.				
Tipranavir	500/12 h	200/12 h	Tipranavir	↑ 11-faldig	↑ 29-faldig
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
	Ritonavir ökar serumnivåerna av tipranavir på grund av en hämning på CYP3A. Tipranavir måste ges med låga doser av ritonavir för att säkerställa terapeutisk effekt. Ritonavirdoser lägre än 200 mg två gånger dagligen skall inte användas tillsammans med tipranavir då de kan försämra kombinationens effekt. För ytterligare information, se produktresumén för tipranavir.				
	ND: Ej bekräftat. [1] Baserat på en korsvis jämförande studie med enbart 400 mg atazanavir en gång dagligen. [2] Baserat på en korsvis jämförande studie med enbart 1 200 mg amprenavir två gånger dagligen. [3] Baserat på en korsvis jämförande studie med enbart 800 mg indinavir tre gånger dagligen. [4] Baserat på en korsvis jämförande studie med enbart 600 mg saquinavir tre gånger dagligen.				

Tabell 4. Läkemedelsinteraktioner – ritonavir med antiretrovirala läkemedel, andra än proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Didanosin	200/12 h	600/12 h, 2 h senare	Didanosin	↓ 13 %	↔
	Eftersom det rekommenderas att ritonavir tas med föda och didanosin ska tas på tom mage, skall dosernas tas med 2,5 timmars mellanrum. Dosändring bör inte vara nödvändig.				
Delavirdin	400/8 h	600/12 h	Delavirdin[1]	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
	Baserat på jämförelse av historiska data, verkar inte farmakokinetiken för delavirdin påverkas av ritonavir. En dosreducering för ritonavir kan övervägas vid användning tillsammans med delavirdin.				

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C_{min}
Efavirenz	600/24 h	500/12 h	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
	En högre frekvens av biverkningar (t.ex. yrsel, illamående, parestesi) och avvikelser i laboratorievärden (förhöjda leverenzymer) har observerats då efavirenz administreras samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel.				
Maravirok	100/12 h	100/12 h	Maravirok	↑161 %	↑28 %
	Ritonavir ökar serumnivåerna av maravirok på grund av en hämning på CYP3A. Maravirok kan ges tillsammans med ritonavir för att öka exponeringen av maravirok. För ytterligare information, se produktresumén för maravirok.				
Nevirapin	200/12 h	600/12 h	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	Samtidig administrering av ritonavir tillsammans med nevirapin leder inte till några kliniskt relevanta förändringar i farmakokinetiken för vare sig nevirapin eller ritonavir.				
Raltegravir	400 engångsdos	100/12 h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
	Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i mindre sänkning av nivåerna av raltegravir.				
Zidovudin	200/8 h	300/6 h	Zidovudine	↓25 %	ND
	Ritonavir kan inducera glukuronidering av zidovudin, vilket kan resultera i något sänkta nivåer av zidovudin. Dosändring bör inte vara nödvändig.				

ND: Ej bekräftat
[1] Baserat på parallell gruppjämförelse.

Tabell 5. Effekter av ritonavir på icke-antiretrovirala läkemedel som administreras samtidigt

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Alfa $_1$-Adrenoreceptorantagonist				
Alfuzosin	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av alfuzosin och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			
Amfetaminderivat				
Amfetamin	Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel hämmar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas det öka koncentrationerna av amfetamin och dess derivat. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Analgetika				
Buprenorfin	16/24 h	100/12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfin			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukuronidmetaboliter			↔	↔
	Ökningarna av plasmanivåer av buprenorfin och dess aktiva metabolit ledde inte till någon klinisk signifikant farmakodynamisk förändring i en grupp av opioidtoleranta patienter. Dosjustering av buprenorfin eller ritonavir är därför troligen inte nödvändigt då dessa ges tillsammans. Då ritonavir används i kombination med andra proteashämmare och buprenorfin bör doseringsanvisningarna i produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt beaktas.			
Petidin, propoxyfen	Samtidig administrering av ritonavir höjer troligen plasmakoncentrationerna av norpetidin och propoxyfen och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av fentanyl. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar (inklusive andningsdepression) rekommenderas när fentanyl ges samtidigt med ritonavir.			
Metadon[1]	5, engångsdos	500/12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare beroende på inducering av glukuronidering. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.			
Morfin	Morfinnivåer kan minska beroende på inducering av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare.			
Kärlvidgande läkemedel				
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämningen orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av ranolazin öka. Samtidig administrering med ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir som ges samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon och kinidin och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Digoxin	0,5 i.v. engångsdos	300/12 h, 3 dagar	↑ 86 %	ND
	0,4 oral engångsdos	200/12 h, 13 dagar	↑ 22 %	↔
	Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoprotein medierat utflöde av digoxin då ritonavir doseras som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Ökade digoxinnivåer, som ses hos patienter som får ritonavir, kan minska med tiden då induktion utvecklas (se avsnitt 4.4).			
Antiastmatiska läkemedel				
Teofyllin[1]	3 mg/kg /8 h	500/12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
	En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir, beroende på inducering av CYP1A2.			
Cancerläkemedel och kinashämmare				
Afatinib	20 mg, engångsdos	200/12 h, 1 h innan	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, engångsdos	200/12 h, samtidigt	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, engångsdos	200/12 h,6 h efter	↑ 11 %	↑ 5 %
	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och C_{max} beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Samtidig administrering av afatinib och Ritonavir Viatris ska ske med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska övervakas.			
Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciclib och ritonavir ska undvikas. Om administrering bedöms som oundviklig, se abemaciclib SmPC för rekommenderad dosering. Monitorera biverkningsrapportering (ADR) i relation till abemaciclib.			
Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av ritonavir och potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan serumkoncentrationer av apalutamid öka vid samtidig administrering av ritonavir vilket, kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive kramper. Samtidig användning av ritonavir och apalutamid rekommenderas inte.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med Ritonavir Viatris ska ske med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för rekommendationer om dosjustering. Biverkningar förknippade med ceritinib ska övervakas.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumkoncentrationerna kan öka vid samtidig administrering med ritonavir som resulterar i en risk för ökat antal biverkningar.			
Enkorafenib	Serumkoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med ritonavir vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och ritonavir bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir tillsammans med enkorafenib överväger risken, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.			
Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib och ritonavir kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertoni eller diarré. Läs produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår.			
Ibrutinib	Serumkoncentrationerna av ibrutinib kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir, som resulterar i ökad risk för toxicitet, inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och ritonavir ska undvikas. Om nyttan bedöms överväga risken och ritonavir måste användas, så skall ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten skall noga monitoreras för eventuell toxicitet.			
Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med ritonavir är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).			
Venetoklax	Serumkoncentrationerna kan öka, beroende på hämning av CYP3A orsakad av ritonavir, och ge upphov till en ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under upptrappningsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som avslutat upptrappningsfasen och står på en stabil dos venetoklax ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % när det används med starka CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisningar).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Antikoagulantia				
Dabigatranetexilat Edoxaban	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-gp hämning orsakad av ritonavir. Klinisk monitorering och/eller dosreduktion av direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med ritonavir.			
Rivaroxaban	10, engångsdos	600/12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Hämning av CYP3A och P-glykoprotein leder till ökade plasmanivåer och farmakodynamiska effekter av rivaroxaban som kan leda till en ökad blödningsrisk. Därför rekommenderas inte användning av ritonavir till patienter som får rivaroxaban.			
Vorapaxar	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaxar och Ritonavir Viatris rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5, engångsdos	400/12 h	 ↑ 9 % ↓ 33 %	 ↓ 9 % ↔
	Inducering av CYP1A2 och CYP2C9 leder till sänkta nivåer av R-warfarin medan liten farmakokinetisk effekt märks på S-warfarin då de administreras tillsammans med ritonavir. Sänkta nivåer R-warfarin kan leda till minskad antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare.			
Antikonvulsiva läkemedel				
Karbamazepin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av karbamazepin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när karbamazepin ges samtidigt med ritonavir.			
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering, och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationerna av antikonvulsiva läkemedel. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir. Fenytoin kan sänka serumnivåer av ritonavir.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Antidepressiva läkemedel				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och förväntas som ett resultat öka koncentrationerna av imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med antiretrovirala doser av ritonavir (se avsnitt 4.4).			
Desipramin	100 oral engångsdos	500/12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	AUC och C_{max} av 2-hydroxmetaboliten minskade med 15 respektive 67 %. Dosminskning av desipramin rekommenderas vid samtidig administrering med ritonavir som antiretroviralt läkemedel.			
Trazodon	50, engångsdos	200/12 h	↑ 2,4-faldig	↑ 34 %
	En ökad frekvens av trazodon-relaterade biverkningar sågs vid samtidig administrering med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Om trazodon administreras samtidigt med ritonavir, skall kombinationen användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka kliniskt svar och tolerabilitet.			
Giktmedel				
Kolkicin	Koncentrationen av kolkicin förväntas öka vid samtidig administrering av ritonavir. Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion som behandlats med kolkicin och ritonavir (hämning av CYP3A4 och P-glykoprotein) (se avsnitt 4.3 och 4.4). Se produktresumén för kolkicin.			
Antihistaminer				
Astemizol, terfenadin	Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av astemizol och terfenadin och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			
Fexofenadin	Ritonavir kan modifiera P-glykoproteinmedierat utflöde av fexofenadin då det doseras som ett antiretroviralt läkemedel eller farmkaokinetisk förstärkare, vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin. Ökade fexofenadinnivåer kan minska med tiden då induktion utvecklas.			
Loratadin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.			
Antiinfektiva läkemedel				
Fusidinsyra	Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av både fusidinsyra och ritonavir och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Rifabutin[1]	150 dagligen	500/12 h	↑ 4-faldig	↑ 2,5-faldig
25-*O*-desacetyl rifabutin metabolit			↑ 38-faldig	↑ 16-faldig
	Beroende på kraftigt förhöjd AUC för rifabutin är samtidig användning av rifabutin och ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3). Minskning av dosen rifabutin till 150 mg 3 gånger per vecka kan vara lämpligt för vissa proteashämmare när de administreras samtidigt med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare. Produktresumén för den proteashämmare som adminsitreras samtidigt ska beaktas för specifika rekommendationer Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer gällande lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter.			
Rifampicin	Trots att rifampicin kan inducera metabolism av ritonavir, visar begränsad data att när höga doser ritonavir (600 mg två gånger dagligen) administreras tillsammans med rifampicin är den förstärkta inducerande effekten av rifampicin (vid sidan av den som ritonavir själv ger) liten och har troligen inte någon klinisk relevant effekt på ritonavirnivåer vid behandling med ritonavir i höga doser. Effekten av ritonavir på rifampicin är inte känd.			
Vorikonazol	200/12 h	400/12 h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200/12 h	100/12 h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Samtidig användning av ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel med vorikonazol är **kontraindicerat** beroende på en sänkning av vorikonazolkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare skall undvikas, såvida inte en bedömning av nyttan/risken för patienten motiverar användningen av vorikonazol.			
Atovakvon	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel inducerar glukuronidering och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakvon administreras samtidigt med ritonavir.			
Bedakilin	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en interaktionsstudie med bedakilin engångsdos och lopinavir/ritonavir flerdos ökade bedakilins AUC med 22 %. Denna ökning beror sannolikt på ritonavir och en mer uttalad effekt kan observeras under långvarig samtidig administrering. På grund av risken för bedakilin-relaterade biverkningar ska samtidig administrering undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och övervakning av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och produktresumén för bedakilin).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Klaritromycin	500/12 h	200/8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH klaritromycinmetabolit			↓ 100 %	↓ 99 %
	Beroende på klaritromycins stora terapeutiska fönster bör ingen dosminskning vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycindoser större än 1 g per dag skall inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviral läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. För patienter med nedsatt njurfunktion bör en dosminskning av klaritromycin övervägas. För patienter med kreatinin clearance 30–60 ml/min skall dosen minskas med 50 %, för patienter med kreatinin clearance mindre än 30 ml/min skall dosen minskas med 75 %.			
Delamanid	Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en läkemedelsinteraktionsstudie med friska frivilliga, med 100 mg delamanid två gånger dagligen och 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 14 dagar ökade exponeringen för delamanidmetaboliten DM-6705 med 30 %. Om samtidig administrering av delamanid och ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risken för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).			
Erytromycin, itrakonazol	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av erytromycin och itrakonazol. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itrakonazol används tillsammans med ritonavir.			
Ketokonazol	200 dagligen	500/12 h	↑ 3,4-faldig	↑ 55 %
	Ritonavir hämmar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. Beroende på en ökad förekomst av gastrointestinala och leverbiverkningar, bör en dosminskning av ketokonazol övervägas när det ges samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare.			
Sulfametoxazol/Trimetoprim[2]	800/160, engångsdos	500/12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Dosändring av sulfametoxazole/trimetoprim under samtidig ritonavirbehandling är inte nödvändigt.			
Antipsykotika/Neuroleptika				
Clozapin, pimozid	Samtidig administrering med ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av clozapin eller pimozid och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel hämmar troligen CYP2D6 och förväntas därmed öka koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel.			
Lurasidon	På grund av CYP3A- hämningen orsakad av ritonavir förväntas koncentrationen av lurasidon öka. Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Quetiapin	På grund av CYP3A-hämningen av ritonavir förväntas koncentrationen av quetiapin öka. Samtidig administrering av Ritonavir Viatris och quetiapin är kontraindicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).			
β2-agonist (långtidsverkande)				
Salmeterol	Ritonavir hämmar CYP3A4 och som ett resultat förväntas en synbar ökning i plasmakoncentrationer av salmeterol. Därför rekommenderas inte samtidig användning.			
Kalciumflödeshämmare				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas höja plasmakoncentrationerna av kalciumkanalantagonister. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.			
Endotelinantagonister				
Bosentan	Samtidig administrering av bosentan och ritonavir kan öka den maximala koncentrationen (C_{max}) av bosentan vid steady state och arean under kurvan (AUC).			
Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-glykoprotein orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat och Ritonavir Viatris rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat).			
Ergotderivat				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Samtidig administrering av ritonavir höjer troligen plasmakoncentrationerna av ergotderivat och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			
Motilitetstimulerande medel				
Cisaprid	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3)			
Direktverkande antiviraler mot HCV				
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning av ritonavir. Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir och ritonavir rekommenderas inte på grund av en ökad risk för ALT-förhöjningar associerade med ökad exponering för glecaprevir.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
HCV-proteashämmare				
Simeprevir	200/dag	100/12 h	↑ 7,2-faldigt	↑ 4,7-faldigt
	Ritonavir ökar plasmakoncentrationen av simeprevir som ett resultat av CYP3A4-inhibering. Samtidig administrering av ritonavir med simeprevir rekommenderas inte.			
HMG Co-A Reduktashämmare				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravstatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA reduktashämmare som är mycket beroende av CYP3A metabolism, såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan göra patienter känsligare för myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med ritonavir **kontraindicerad** (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A för metabolism. Elimineringen av rosuvastatin är inte beroende av CYP3A, emellertid har en ökning i rosuvastatinexponering rapporterats då ritonavir ges samtidigt. Mekanismen för denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel skall de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte CYP3A-beroende och interaktioner med ritonavir förväntas inte. Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indikerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.			
Hormonella preventivmedel				
Etinylestradiol	50 mikrog engångsdos	500/12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
	På grund av minskade etinylestradiolkoncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig användning av ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare. Ritonavir kan troligen förändra blödningsprofilen i livmodern och minska effekten av preventivmedel som innehåller östrogen (se avsnitt 4.4).			
Immunsupressiva läkemedel				
Cyclosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av cyclosporin, takrolimus eller everolimus. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Lipidmodifierade medel				
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid, med starka hämmare ökar exponering cirka 27 gånger. På grund av CYP3A-hämning av ritonavir förväntas koncentrationerna av lomitapid öka. Samtidig användning av ritonavir med lomitapid är kontraindicerat (se doseringsinformation för lomitapid) (se avsnitt 4.3).			
Fosfodiesterashämmare (PDE5)				
Avanafil	50, engångsdos	600/12 h	↑ 13-faldig	↑ 2,4-faldig
	Samtidig användning av avanafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).			
Sildenafil	100, engångsdos	500/12 h	↑ 11-faldig	↑ 4-faldig
	Samtidig användning av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion med ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare skall ske med försiktighet och sildenafildoser får aldrig överstiga 25 mg under 48 timmar (se även avsnitt 4.4). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är **kontraindicerat** hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).			
Tadalafil	20, engångsdos	200/12 h	↑ 124 %	↔
	Samtidig användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare skall ske med försiktighet och med minskade doser på högst 10 mg tadalafil var 72:a timme samt med ökad övervakning av biverkningar (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för tadalafil vid samtidig användning av taldalafil och ritonavir hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni.			
Vardenafil	5, engångsdos	600/12 h	↑ 49-faldig	↑ 13-faldig
	Samtidig användning av vardenafil med ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Sedativa läkemedel/hypnotika				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt och parenteralt midazolam	Samtidig administrering med ritonavir ökar troligen plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför **kontraindicerad** (se avsnitt 4.3). Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. Samtidig administrering med Ritonavir Viatris kan orsaka en stor koncentrationsökning av denna benzodiazepin. Ingen interaktionsstudie har gjorts för att undersöka samtidig administrering av Ritonavir Viatris och benzodiazepiner. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara markant högre då midazolam ges oralt. Därför ska Ritonavir Viatris inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av Ritonavir Viatris och parenteralt midazolam ska ske med försiktighet. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare visar på en möjlig 3–4-faldig ökning i plasmanivåer av midazolam. Om Ritonavir Viatris ges samtidigt med parenteralt midazolam, ska detta ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande, vilken kan säkerställa noggrann övervakning och lämplig medicinsk åtgärd vid andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, särskilt om mer än en engångsdos midazolam administreras.			
Triazolam	0,125 engångsdos	200, 4 doser	↑ > 20-faldig	↑ 87 %
	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer av triazolam och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).			
Petidin	50 oral engångsdos	500/12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidin metabolit			↑ 47 %	↑ 87 %
	Användningen av petidin och ritonavir är **kontraindicerat** beroende på en ökad koncentration av metaboliten norpetidin, som har både analgetisk effekt och stimulerande effekt på centrala nervsystemet. Förhöjda norpetidinkoncentrationer kan öka risken för biverkningar i centrala nervsystemet (t.ex. kramper), se avsnitt 4.3.			
Alprazolam	1, engångsdos	200/12 h, 2 dagar	↑2,5-faldig	↔
		500/12 h, 10 dagar	↓ 12 %	↓ 16 %
	Metabolismen av alprazolam hämmas efter introduktion av ritonavir. Efter ritonaviranvändning i 10 dagar sågs ingen hämmande effekt av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Buspiron	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas höja plasmakoncentrationen av buspiron. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när buspiron ges samtidigt med ritonavir.			
Sömnmedel				
Zolpidem	5	200, 4 doser	↑ 28 %	↑ 22 %
	Zolpidem och ritonavir kan administreras samtidigt med noggrann övervakning av överdrivna sedativa effekter.			
Rökavvänjningsmedel				
Bupropion	150	100/12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600/12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Bupropion metaboliseras i huvudsak av CYP2B6. Samtidig administrering av bupropion tillsammans med upprepade doser av ritonavir förväntas sänka bupropionnivåerna. Dessa effekter tros bero på inducering av bupropionmetabolismen. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 *in vitro* ska den rekommenderade dosen bupropion ändå inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir, fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket tyder på att minskning av bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän flera dagar efter initiering av samtidig administrering med ritonavir.			
Steroider				
Inhalerat, injicerat eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Systemiska effekter av kortikosteroider, inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression (kortisolnivåer i plasma noterades ha minskat med 86 % i ovannämnda studie) har rapporterats hos patienter som får ritonavir och inhalerat eller intranasalt flutikasonpropionat. Liknande effekter kan även uppstå med andra kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A, t.ex. budesonid och triamcinolon. Samtidig användning av ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare och dessa glukokortikoider rekommenderas följaktligen inte, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger riskerna för systemiska effekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosminskning av glukokortikoiden bör övervägas med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Därutöver kan progressiv dosminskning under en längre tid krävas vid utsättande av glukokortikoider.			
Dexametason	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare eller antiretroviralt läkemedel hämmar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av dexametason. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dexametazol administreras samtidigt med ritonavir.			

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir Viatris (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedel C_{max}
Prednisolon	20	200/12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Noggrann övervakning av de terapeutiska effekterna och biverkningar rekommenderas då prednisolon administreras samtidigt med ritonavir. AUC för metaboliten prednisolon ökade med 37 och 28 % efter 4 respektive 14 dagar ritonavir.			
Thyreoideahormon-substitution				
Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats. Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad ritonavirbehandling.			
	ND: Ej utvärderat [1] Baserat på en parallell grupp jämförelse [2] Sulfametoxazol administrerades tillsammans med trimetoprim			

Kardiella och neurologiska händelser har rapporterats när ritonavir administrerats tillsammans med disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Eventuell läkemedelsinteraktion kan inte uteslutas.

Eftersom ritonavir i hög grad är proteinbundet ska, förutom interaktionerna ovan, risken för ökade terapeutiska och toxiska effekter beroende på undanträngning av andra samtidigt administrerade läkemedel från proteinbindningsställena beaktas.

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir används som farmokinetisk förstärkare finns även i produktresumén för den proteashämmaren som ges samtidigt.

Protonpumpshämmare och H_2-receptorantagonister
Protonpumpshämmare och H_2-receptorantagonister (t.ex. omeprazol eller ranitidin) kan minska koncentrationerna för proteashämmare som ges samtidigt. För specifik information gällande påverkan vid samtidig administrering av syrareducerande medel, se produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt. Baserat på interaktionsstudier med proteashämmare (lopinavir/ritonavir, atazanavir) som förstärks av ritonavir, påverkar inte samtidig administrering av omeprazol eller ranitidin påtagligt ritonavirs effekt som farmakokinetisk förstärkare trots en liten förändring i exponering (ungefär 6–18 %).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ett stort antal (6 100 levande födda barn) gravida kvinnor exponerades för ritonavir under graviditet. Av dessa exponerades 2 800 levande födda barn under den första trimestern. Dessa data refererar i huvudsakligen till exponeringar då ritonavir användes i kombinationsbehandling och inte i terapeutiska ritonavirdoser utan i lägre doser som farmakokinetisk förstärkare till andra proteashämmare. Dessa data antyder ingen ökning i antal missbildningar i jämförelse med observerad förekomst i populationsbaserade övervakningssystem över missbildningar. Djurdata har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Ritonavir Viatris kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Ritonavir påverkar orala preventivmedel negativt. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmetod användas under behandling.

Amning

En begränsad mängd publicerad data rapporterar förekomst av ritonavir i bröstmjölk hos människa.

Det finns ingen information om effekterna av ritonavir på ammande spädbarn eller effekterna av läkemedlet på mjölkproduktionen. På grund av risken för (1) överföring av hiv (till hiv-negativa spädbarn), (2) utveckling av virusresistens (hos hiv-positiva spädbarn) och (3) allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn ska kvinnor som lever med hiv inte amma sina spädbarn om de får ritonavir.

Fertilitet

Uppgifter saknas om effekten av ritonavir på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av ritonavir på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Yrsel är en känd biverkning som bör beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare
Biverkningar i samband med användning av ritonavir som farmakokinetisk förstärkare är beroende av den proteashämmare som administreras samtidigt. För information om biverkningar, se produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fått enbart ritonavir eller ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel var gastrointestinala (inklusive diarré, illamående, kräkningar, buksmärta [övre och nedre]), neurologiska störningar (inklusive parestesi och oral parestesi) samt trötthet/asteni.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar med måttlig till svår intensitet och med möjligt eller sannolikt samband med ritonavir har rapporterats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ≥ 1/10; vanliga ≥ 1/100 till < 1/10; mindre vanliga ≥ 1/1000 till < 1/100; sällsynta ≥ 1/10000 till < 1/1000; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

Biverkningar utan känd frekvens identifierades via uppföljning efter godkännande för försäljning.

Tabell 6. Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Minskat antal vita blodkroppar, sänkt hemoglobin, minskat antal neutrofiler, ökat antal eosinofiler, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Ökat antal neutrofiler
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, inklusive urtikaria och ansiktsödem
	Sällsynta	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, gikt, ödem och perifert ödem, dehydrering (vanligtvis associerat med gastrointestinala symtom)
	Mindre vanliga	Diabetes mellitus
	Sällsynta	Hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi, oral och perifer parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
	Vanliga	Insomnia, ångest, förvirring, störd uppmärksamhet, synkope, kramper
Ögon	Vanliga	Dimsyn
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, kalla händer och fötter
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Faryngit, orofaryngeal smärta, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta (övre och nedre), illamående, diarré (även svår med elektrolytrubbning), kräkning, dyspepsi
	Vanliga	Anorexi, flatulens, munsår, gastrointestinal blödning, gastroesofageal refluxsjukdom, pankreatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit (inklusive förhöjt ASAT, ALAT, GGT), ökat blodbilirubin (inklusive gulsot)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och makulopapulära)
	Vanliga	Akne
	Sällsynta	Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi och ryggsmärta
	Vanliga	Myosit, rabdomyolos, myalgi, myopati/förhöjt kreatininfosfat (CPK)
Njurar och urinvägar	Vanliga	Ökad urinering, nedsatt njurfunktion (t.ex. oliguri, förhöjt kreatinin)
	Mindre vanliga	Akut njursvikt
	Ingen känd frekvens	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorragi

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga	Trötthet inklusive asteni, rodnad, värmekänsla Feber, viktnedgång
Undersökningar	Vanliga Mindre vanliga	Förhöjt amylas, minskat fritt och totalt tyroxin Förhöjt glukos, förhöjt magnesium, förhöjt alkaliskt fosfatas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertransaminashöjning över 5 gånger den övre normalgränsen, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som får ritonavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Morbus Graves och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Den rapporterade tiden till insjuknande varierar dock och kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Pankreatit har observerats hos patienter som får behandling med ritonavir, inklusive de patienter som utvecklade hypertriglyceridemi. Några fall med dödlig utgång har observerats. Patienter med avancerad hiv-sjukdom kan riskera att få förhöjda triglyceridnivåer samt pankreatit (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhetsprofilen för ritonavir hos barn i ålder 2 år och äldre liknar den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Symtom

Erfarenheten av akut överdosering av ritonavir hos människa är begränsad. En patient i en klinisk studie tog 1 500 mg ritonavir per dag i två dagar och rapporterade parestesi som försvann när dosen minskades. Ett fall av njursvikt med eosinofili har rapporterats.

Tecken på toxicitet som observerades hos djur (mus och råtta) innefattade sänkt aktivitet, ataxi, dyspné och tremor.

Hantering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ritonavir. Behandling vid överdos av ritonavir bör bestå av allmänt understödjande åtgärder, inklusive kontroll av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Beroende på substansens löslighetsegenskaper och möjlighet till transintestinal eliminering föreslås att överdoseringen behandlas med sköljning av magsäcken och tillförsel av aktivt kol. Eftersom ritonavir i stor utsträckning metaboliseras i levern och i hög grad är bundet till protein är det osannolikt att dialys skulle vara till nytta för att avlägsna läkemedlet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare ATC-kod: J05AE03

Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare

Farmakokinetisk förstärkning med ritonavir baseras på ritonavirs aktivitet som en potent hämmare av CYP3A-medierad metabolism. Graden av förstärkning påverkas av den samtidigt administrerade proteashämmarens metaboliseringsväg och av den samtidigt administrerade proteashämmaren påverkan på ritonavirs metabolism. Maximal inhibering av metabolismen av den samtidigt administrerade proteashämmaren nås generellt med ritonavirdoser på 100 mg dagligen till 200 mg två gånger dagligen och är beroende av den proteashämmare som administreras samtidigt. För ytterligare information om effekten av ritonavir på den samtidigt administrerade proteashämmarens metabolism, se avsnitt 4.5 och produktresumén för den samtidigt administrerade proteashämmaren.

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel

Ritonavir är en peroralt aktiv peptidomimetisk hämmare av hiv-1 och hiv-2 aspartylproteaser. En hämning av hiv-proteas gör enzymet oförmöget att omsätta *gag-pol*-polyproteinprekursorn vilket leder till bildandet av morfologiskt omogna hiv-partiklar, som inte kan påbörja nya infektionscykler. Ritonavir har selektiv affinitet för hiv-proteas och bara liten hämmande effekt på humana aspartylproteaser.

Ritonavir var den första proteashämmaren (godkänd 1996) vars effekt bevisades i en studie med kliniska endpoints. Beroende på ritonavirs metaboliska inhiberingsegenskaper används den ändå kliniskt mest som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare (se avsnitt 4.2).

Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktivt kontrollerad (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) crossover-studie hos 45 friska vuxna med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95 % övre konfidensintervallet) från placebo var 5,5 (7,6) för ritonavir 400 mg två gånger dagligen. Exponering för ritonavir på dag 3 var ungefär 1,5 gånger högre än det som sågs med dosen 600 mg två gånger dagligen vid steady state. Inga personer fick en ökning av QTcF ≥ 60 msek från baslinjen eller ett QTcF-intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln på 500 msek.

Måttliga förlängningar av PR intervall sågs även hos personer som fick ritonavir i samma studie på dag 3. Under 12-timmarsperiod efter dosintag av ritonavir ökade PR-intervallet med i medeltal 11,0–24,0 msek. Högsta PR intervall var 252 msek och inget andra eller tredje gradens hjärtblockad sågs (se avsnitt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistenta isolat av hiv-1 har valts *in vitro* och isolerats från patienter som behandlats med terapeutiska doser av ritonavir.

En sänkning i den antiretrovirala aktiviteten av ritonavir är primärt associerad med proteasmutationerna V82A/F/T/S och I84V. Ackumulering av andra mutationer i proteasgenen (inklusive på positionerna 20, 33, 36, 46, 54, 71 och 90) kan också bidra till ritonavirresistens. Då mutationer associerade med ritonvirresistensen i allmänhet ackumuleras, kan känsligheten för vissa andra proteashämmare minska beroende på korsresistens. Produktresumén för andra proteashämmare eller officiella kontinuerliga uppdateringar skall kontrolleras för specifik information gällande proteasmutationer associerade med minskat svar på dessa medel.

Kliniska farmakodynamiska data

Ritonavirs effekt (ensamt eller i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer för sjukdomsaktivitet såsom antal CD4-celler och viralt RNA har utvärderats i flera studier med hiv-1-infekterade patienter. Följande studier är de viktigaste.

Användning hos vuxna
En kontrollerad studie avslutad 1996 med ritonavir som tilläggsterapi till hiv-1-infekterade patienter som tidigare behandlats med nukleosidanaloger i hög utsträckning och med ett ingångsvärde på antal CD4-celler ≤ 100 celler/ mikrol, visade en minskning i mortalitet och AIDS-definierande händelser. Den genomsnittliga förändringen från ingångsvärdet efter 16 veckor för hiv-RNA-nivåerna var -0,79 $\log_{10}$ (maximal genomsnittlig sänkningen var 1,29 $\log_{10}$) i ritonavirgruppen mot -0,01 $\log_{10}$ i kontrollgruppen. De oftast använda nukleosiderna i denna studie var zidovudin, stavudin, didanosin och zalcitabin.

I en studie avslutad år 1996 där hiv-1-infekterade patienter i ett mindre avancerat stadium (CD4 200–500 celler/mikrol) och utan tidigare antiretroviral behandling rekryterades, gav ritonavir, ensamt eller i kombination med zidovudin, minskad virusbelastning i plasma och ökat antal CD4-celler. Den genomsnittliga förändringen från ingångsvärdet efter 48 veckor för hiv-RNA-nivåerna var -0,88 $\log_{10}$ i ritonavirgruppen, mot -0,66 $\log_{10}$ i ritonavir+zidovudingruppen och -0,42 $\log_{10}$ i zidovudingruppen.

Vid fortsatt behandling med ritonavir bör virusbördan följas med tanke på risken för uppkomsten av resistens som beskrivet under avsnitt 4.1.

Pediatrisk användning
En öppen studie avslutad år 1998 med hiv-infekterade, kliniskt stabila barn visade en signifikant skillnad ($p = 0,03$) i mätbara RNA-nivåer till förmån för trippelterapi (ritonavir, zidovudin och lamivudin) efter 48 veckors behandling.

I en studie avslutad år 2003 fick 50 hiv-1 infekterade, proteashämmar- och lamivudin-naiva barn i åldern 4 veckor till 2 år, ritonavir 350 eller 450 mg/m^2 var 12:e timme tillsammans med zidovudin 160 mg/m^2 var 8:e timme och lamivudin 4 mg/kg var 12:e timme. I behandlingsintentionsanalyser (ITT) uppnådde 72 % och 36 % av patienterna en sänkning av hiv-1 RNA i plasma med ≤ 400 kopior/ml vid vecka 16 respektive 104. Svaret var lika i båda dosregimerna och åldrarna.

I en studie avslutad år 2000, fick 76 hiv-1 infekterade, proteashämmar- och lamivudin och/eller stavudinnaiva barn i åldern 6 månader till 12 år, ritonavir 350 eller 450 mg/m^2 var 12:e timme tillsammans med lamivudin och stavudin. I behandlingsintentionsanalyser (ITT) uppnådde 50 % och 57 % av patienterna i dosgrupperna 350 och 450 mg/m^2 en sänkning av hiv-1 RNA i plasma till ≤ 400 kopior/ml vid vecka 48.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det finns ingen parenteral beredningsform av ritonavir. Därför har graden av absorption och absolut biotillgänglighet inte utvärderats. Farmakokinetiken för ritonavir vid upprepade doseringar studerades hos icke-fastande hiv-infekterade frivilliga vuxna. Vid upprepade doseringar är ackumuleringen av ritonavir något mindre än uppskattade från engångsdos. Detta beror på tidsmässig och dosrelaterad clearance-ökning (Cl/F). Minimikoncentrationen av ritonavir minskar över tiden, möjligtvis beroende på enzyminducering, men verkade stabiliseras vid slutet av 2 veckor. Tiden till maxkoncentration (T_{max}) förblev konstant på ungefär 4 timmar med ökande dos. Medelvärdet på njurclearance blev lägre än 0,1 l/h och var relativt konstant för alla doser.

De observerade farmakokinetiska parametrarna med varierande doseringsschema av ensamt ritonavir visas i tabellen nedan. Plasmakoncentrationer av ritonavir efter administrering av engångsdos i form av en 100 mg tablett är likadana som för 100 mg mjuka gelatinkapslar då läkemedlet tas tillsammans med mat.

Tabell 7. Ritonavir-doseringsschema

	100 mg en gång dagligen	100 mg två gånger dagligen[1]	200 mg en gång dagligen	200 mg två gånger dagligen	600 mg två gånger dagligen
C_{max} (mikrog /ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (mikrog /ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ eller } 24}$ (mikrog •h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{½}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 till 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

[1] Värden uttryckta som geometriska medelvärden. Notera: ritonavir doserades efter en måltid för alla beskrivna scheman.

Effekt av föda på oral absorption

Föda minskar biotillgängligheten för Ritonavir Viatris tabletter något. Administrering av en engångsdos 100 mg Ritonavir Viatris tabletter med en måttligt fet måltid (857 kcal, 31 % av kalorierna från fett) eller en måltid med hög fetthalt (907 kcal, 52 % av kalorierna från fett) associerades med en genomsnittlig minskning av ritonavir AUC och C_{max} på 20–23 %.

Distribution

Den märkbara distributionsvolymen (V_B/F) av ritonavir är ungefär 20–40 l efter en engångsdos på 600 mg. Proteinbindningen av ritonavir i human plasma är ungefär 98–99 % och är konstant för koncentrationerna 1,0–100 mikrog/ml. Ritonavir binder till både surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och humant serumalbumin (HSA) med jämförbar affinitet.

Vävnadsdistributionsstudier med ^{14}C-märkt ritonavir hos råtta visade att de högsta koncentrationerna av ritonavir återfinns i levern, binjurarna, bukspottkörteln, njurarna och sköldkörteln. Förhållanden vävnad/plasma på ungefär 1 mätt i lymfnoder på råtta antyder att ritonavir fördelas i lymfvävnad. Ritonavir penetrerar hjärnan minimalt.

Metabolism

Ritonavir noterades i hög grad metaboliseras av cytokrom P450–systemet i levern, i huvudsak av CYP3A isoenzymfamiljen och till en mindre del av isoformen CYP2D6. Djurstudier likväl som *in vitro* experiment med humana levermikrosomer antyder att ritonavir i huvudsak genomgick oxidativ metabolism. Fyra metaboliter av ritonavir har identifierats i människa.

Isopropyltiazoloxidationsmetaboliten (M-2) är den huvudsakliga metaboliten och har antiviral aktivitet liknande den hos modersubstansen. AUC för M-2 metaboliten var dock ungefär 3 % av AUC för modersubstansen.

Låga doser av ritonavir har visat sig ha en djupgående effekt på andra proteashämmares farmakokinetik (och andra ämnen som metaboliseras via CYP3A4) och andra proteashämmare kan påverka farmakokinetiken av ritonavir (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Studier hos människa med radioaktivt märkt ritonavir visade att eliminering av ritonavir i huvudsak sker via lever och galla. Ungefär 86 % av det radiomärkta ämnet återfanns i avföring, delar av detta förväntas vara oupptaget ritonavir. I dessa studier var inte eliminering via njurarna en huvudsaklig väg för eliminering av ritonavir. Detta överensstämde med fynden i djurstudier.

Särskilda patientgrupper

Inga kliniskt signifikanta skillnader i AUC eller C_{max} sågs mellan män och kvinnor. Ritonavirs farmakokinetiska parametrar var inte statistiskt signifikant påverkade av kroppsvikt eller kroppsmassa. Patienter som är 50–70 år och doseras 100 mg ritonavir tillsammans med lopinavir eller i högre doser i avsaknad av andra proteashämmare, uppvisar en liknande exponering av ritonavir i plasma som den som ses hos yngre vuxna.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Efter upprepade doseringar av ritonavir till friska frivilliga (500 mg två gånger dagligen) och försökspersoner med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Class A och B, 400 mg två gånger dagligen) var skillnaden mellan grupperna gällande ritonavirexponering efter dosnormalisering inte signifikant.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Ritonavirs farmakokinetiska parametrar har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom renalt ritonavirclearance är försumbart, förväntas dock inga förändringar i totalt clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatriska patienter
Ritonavirs farmakokinetiska parametrar vid steady-state utvärderades hos hiv-infekterade barn över 2 års ålder, som fick doser varierande från 250 mg/m^2 två gånger dagligen till 400 mg/m^2 två gånger dagligen. Uppnådda ritonavirkoncentrationer efter 350 till 400 mg/m^2 två gånger dagligen hos pediatriska patienter var jämförbara med de som uppnåddes hos vuxna som fick 600 mg (cirka 330 mg/m^2) två gånger dagligen. Över alla dosgrupper var oral clearance (CL/F/m^2) ungefär 1,5 till 1,7 gånger snabbare hos pediatriska patienter över 2 år jämfört med vuxna försökspersoner.

Ritonavirs farmakokinetiska parametrar vid steady-state utvärderades hos hiv-infekterade barn yngre än 2 år som fick doser från 350 mg/m² till 450 mg/m² två gånger dagligen. Ritonavirkoncentrationer i denna studie var mycket varierande och något lägre än de som uppnåddes hos vuxna som fick 600 mg (ungefär 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över dosgrupperna sjönk oralt ritonavirclearance (CL/F/m^2) med åldern, med medianvärden på 9,0 l/h/m^2 hos barn yngre än 3 månader, 7,8 l/h/m^2 hos barn mellan 3 och 6 månader och 4,4 l/h/m^2 hos barn mellan 6 och 24 månader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är levern, näthinnan, sköldkörteln och njurarna. Leverförändringarna involverade hepatocellulära, biliära och fagocytiska delar och åtföljdes av ökning av leverenzymer. Hyperplasi av näthinnans pigmentepitel (RPE) och degenerering av näthinnan har setts vid alla studier som genomförts med ritonavir på gnagare men inte på hund. Ultrastrukturella data antyder att dessa näthinneförändringar kan vara sekundära till fosfolipidos. Kliniska studier har emellertid inte givet något stöd för

läkemedelsinducerade okulära förändringar hos människa. Alla förändringar på sköldkörteln var reversibla när ritonavir utsattes.
Kliniska studier på människa har inte visat någon kliniskt signifikant förändring av sköldkörtelfunktionen vid utförda tester. Njurförändringar, inklusive tubulär degeneration, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råtta och verkar bero på artspecifik, spontan sjukdom. Dessutom har inte några kliniskt signifikanta abnormiteter på njurarna observerats vid kliniska studier.

Utvecklingstoxicitet observerades hos råttor (embryoletalitet, minskad kroppsvikt hos fostret, försenad benbildning och viscerala förändringar, inklusive försenad testikelnedvandring) förekom huvudsakligen vid för modern toxisk dosering. Utvecklingstoxicitet hos kaniner (embryoletalitet, minskad kullstorlek och sänkt kroppsvikt hos fostret) sågs vid för modern toxisk dosering.

Ritonavir har inte visats vara mutagent eller clastogent i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* tester inklusive Ames test (omvänt bakteriemutationstest) med *S.typhimurium* och *E. coli*, lymfomtest på mus, mikrokärntest på mus och test på kromosomaberrationer i humana lymfocyter.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med ritonavir på möss och råttor har visat på en tumorgen potential specifikt för dessa arter, men anses sakna relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Kopovidon
Sorbitanlaurat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Natriumklorid
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogoler
Hydroxypropylcellulosa
Talk
Gul järnoxid (E172)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
För HDPE burk: Öppnad förpackning ska användas inom 45 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burk med skruvlock av polypropen med induktionsförslutning av aluminium, samt vadd och torkmedel.

Förpackningsstorlekar: 30, 90, 100 och multipack innehållande 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter.
Blisterförpackning av OPA/Alu/PVC-Alu innehållande 30 och 90 tabletter.
Perforerad endosblisterförpackning av OPA/Alu/PVC-Alu innehållande 30 x 1, 90 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 10 November 2017
Datum för senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG HDPE BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Högt natriuminnehåll – se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Ska sväljas.
Ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 45 dagar från öppnandet

Öppningsdatum:_____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ritonavir Viatris

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNNSKLIGA ÖGAT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter

ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Högt natriuminnehåll – se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedel före användning.
Ska sväljas.
Ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 45 dagar från öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ritonavir Viatris

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT SOM ÄR LÄSLIGT FÖR DET MÄNNSKLIGA ÖGAT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BURKYTTERKARTONG FÖR FLERPACK (MED BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hög natriumhalt – se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

Flerpack: 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 45 dagar från öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1242/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ritonavir Viatris

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT FÖR FLERPACK (UTAN BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hög natriumhalt – se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter. Del av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 45 dagar från öppnandet

Öppningsdatum:_____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1242/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONGBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hög natriumhalt – se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter (endos)
90 x 1 filmdragerade tabletter (endos)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Ska tas tillsammans med mat.
Tabletterna ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1242/005 30 filmdragerade tabletter
EU/1/17/1242/006 90 filmdragerade tabletter
EU/1/17/1242/007 30 x 1 filmdragerade tabletter (endos)
EU/1/17/1242/008 90 x 1 filmdragerade tabletter (endos)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ritonavir Viatris

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ritonavir Viatris 100 mg filmdragerade tabletter
ritonavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ritonavir Viatris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Ritonavir Viatris
3. Hur du tar Ritonavir Viatris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ritonavir Viatris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ritonavir Viatris är och vad det används för

Ritonavir Viatris innehåller den aktiva substansen ritonavir. Ritonavir är en proteashämmare och används för att kontrollera hiv-infektion. Ritonavir Viatris används tillsammans med andra läkemedel mot hiv (antiretrovirala läkemedel) för att kontrollera din hiv-infektion. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken kombination av läkemedel som är bäst för dig.

Ritonavir Viatris används av barn som är 2 år eller äldre, ungdomar och vuxna infekterade med hiv, det virus som orsakar AIDS.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Ritonavir Viatris

Ta inte Ritonavir Viatris
- om du är allergisk mot ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har svår leversjukdom.
- om du för närvarande tar något av följande läkemedel:
  - astemizol eller terfenadin (används vanligen för behandling av allergisymtom – dessa läkemedel kan vara receptfria)
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (används för att korrigera oregelbunden hjärtrytm)
  - dihydroergotamin, ergotamin (används för att behandla migrän)
  - ergonovin, metylergonovin (används för att stoppa kraftig blödning som kan uppstå efter förlossning eller abort)
  - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam eller peroral (sväljes) midazolam (används för att hjälpa dig sova och/eller för att lindra oro)
  - klozapin, pimozid (används för behandling av onormala tankar och känslor)
  - quetiapin (används för behandling av schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression)
  - lurasidon (används för behandling av depression)

- ranolazin (används för behandling av kronisk bröstsmärta [angina])
- petidin, propoxifen (används för att lindra smärta)
- cisaprid (används för att lindra vissa magbesvär)
- rifabutin (används för att hindra/behandla vissa infektioner)*
- vorikonazol (används för behandling av svampinfektioner)*
- simvastatin, lovastatin (används för att sänka kolesterol i blodet)
- neratinib (används för att behandla bröstcancer)
- lomitapid (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- alfuzosin (används för behandling av förstorad prostatakörtel)
- fusidinsyra (används för behandling av bakterieinfektioner)
- sildenafil om du har en lungsjukdom som heter pulmonell arteriell hypertoni som ger andningssvårigheter. Patienter som inte har denna sjukdom kan använda sildenafil mot impotens (erektil dysfunktion) under läkares överinseende (se avsnitt **Andra läkemedel och Ritonavir Viatris**)
- avanafil eller vardenafil (används för behandling av erektil dysfunktion)
- kolkicin (används för behandling av gikt) om du har njur- och/eller leverproblem (se avsnittet om **Andra läkemedel och Ritonavir Viatris**)
- produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) eftersom dessa kan förhindra ritonavir från att verka på rätt sätt. Johannesört används ofta i naturläkemedel som du själv kan köpa.

* Din läkare kan besluta att du kan ta rifabutin och/eller vorikonazol med ritonavir doserat som förstärkare (lägre dos), men en full dos av ritonavir ska inte tas tillsammans med dessa två läkemedel.

Om du för närvarande tar något av dessa läkemedel, fråga din läkare om det går att byta till ett annat läkemedel medan du tar Ritonavir Viatris.

Läs även listan av läkemedel under ”Andra läkemedel och Ritonavir Viatris” vid användning av vissa läkemedel som kräver särskild försiktighet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Ritonavir Viatris.

Viktig information
- Om Ritonavir Viatris tas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel, är det viktigt att du även noggrant läser bipacksedlarna som medföljer med dessa läkemedel. Där kan finnas ytterligare information om situationer när Ritonavir Viatris ska undvikas. Om du har ytterligare frågor om Ritonavir Viatris (ritonavir) eller de andra förskrivna läkemedlen, kontakta läkare eller apotekspersonal.
- Ritonavir Viatris botar inte hiv-infektion eller AIDS.
- Personer som tar Ritonavir Viatris kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som hör samman med hiv-infektion eller AIDS. Det är därför viktigt att din läkare följer upp dig medan du tar Ritonavir Viatris.

Tala om för läkare ifall du har/haft:

- **Leversjukdom**.
- **Hepatit B eller C** och behandlas med en kombination av antiretrovirala läkemedel, eftersom du då har en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande reaktioner p.g.a. effekten på levern. Regelbundna blodprov kan krävas för att undersöka att levern fungerar som den ska.
- **Blödarsjuka (hemofili)**, eftersom det finns rapporter om ökad blödningsbenägenhet hos patienter med blödarsjuka som tar denna typ av läkemedel (proteashämmare). Orsaken till detta är inte känd. Du kanske behöver ytterligare läkemedel för att hjälpa blodet att koagulera (faktor VIII), för att kunna kontrollera eventuella blödningar.
- **Impotens (erektil dysfunktion)**, eftersom läkemedel som används för att behandla erektil dysfunktion kan orsaka lågt blodtryck och förlängd erektion.

- **Diabetes**, eftersom det finns rapporter om förvärrande eller utvecklande av diabetes (diabetes mellitus) hos vissa patienter som tar proteashämmare.
- **Njursjukdom**, eftersom din läkare kanske behöver kontrollera dosen av dina andra läkemedel (såsom proteashämmare).

Tala om för läkare om du upplever:

- **Diarré eller kräkning** som inte blir bättre (bestående), eftersom detta kan minska effekten av de läkemedel som du tar.
- **Illamående**, **kräkning** eller **magsmärtor,** eftersom dessa kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit). Vissa patienter som tar ritonavir kan utveckla allvarliga problem med bukspottkörteln. Tala så fort som möjligt om för läkare om detta gäller dig.
- **Symtom på infektion -** kontakta omedelbart läkare. Vissa patienter med långt framskriden hiv-infektion (AIDS) som påbörjar behandling mot hiv kan få symtom från tidigare infektioner som de inte vetat om att de haft. Troligen beror detta på kroppens förbättrade immunsvar som gör det möjligt för kroppen att bekämpa dessa infektioner.
  Förutom de opportunistiska infektionerna kan även autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) inträffa efter att du har börjat ta läkemedel för att behandla hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan inträffa flera månader efter att behandling har påbörjats. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer och fötter och går uppåt i kroppen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, informera omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.
- **Stelhet i leder, smärta och värk** (särskilt i höfter, knän och skuldror) och svårigheter att röra dig, tala om det för läkare eftersom detta kan vara tecken på en sjukdom som kan förstöra ben (osteonekros). Vissa patienter som får flera antiretrovirala läkemedel kan utveckla denna sjukdom.
- **Muskelvärk, ömhet eller svaghet,** särskilt i kombination med antiretroviral behandling som innefattar proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelbesvär varit allvarliga. (Se avsnitt 4. **Eventuella biverkningar**).
- **Yrsel, svimning, svimningsanfall eller onormala hjärtslag.** Vissa patienter som tar Ritonavir Viatris kan uppleva förändringar i elektrokardiogram (EKG). Tala om för din läkare om du har en hjärtdefekt eller retledningsstörning i hjärtat.
- Om du har några andra frågor gällande din hälsa, diskutera snarast dessa med din läkare.

Barn och ungdomar

Ritonavir Viatris rekommenderas inte till barn under 2 år.

Andra läkemedel och Ritonavir Viatris

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Det finns läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Ritonavir Viatris. Dessa är angivna tidigare i avsnitt 2, under ”Ta inte Ritonavir Viatris”. Det finns några andra läkemedel som enbart kan användas under särskilda omständigheter som beskrivs nedan.

Följande varningar gäller när Ritonavir Viatris tas som full dos. Dessa varningar kan också gälla när Ritonavir Viatris används vid lägre dos (förstärkare) med andra läkemedel.

Tala om för din läkare om du tar något av de läkemedel som anges nedan, eftersom särskild försiktighet bör iakttas.

- **Sildenafil eller tadalafil** mot impotens (erektil dysfunktion).
  Dosen och/eller frekvensen av användningen av dessa läkemedel kan behöva minskas för att undvika lågt blodtryck och förlängd erektion. Du får inte ta Ritonavir Viatris med sildenafil om du har pulmonell arteriell hypertoni (högt blodtryck i blodkärlen i lungorna) (se även avsnitt 2,

”**Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Ritonavir Viatris”**). Tala om för läkare om du tar tadalafil mot pulmonell arteriell hypertoni.

- **Kolkicin** (mot gikt) eftersom ritonavir kan höja nivåerna av detta läkemedel i blodet. Du får inte ta Ritonavir Viatris med kolkicin om du har njur- och/eller leverproblem (se även ”**Ta inte Ritonavir Viatris”** ovan).
- **Digoxin** (hjärtläkemedel). Din läkare kanske behöver justera din digoxindos och övervaka dig medan du tar digoxin och Ritonavir Viatris för att undvika hjärtproblem.
- **Hormonella preventivmedel** som innehåller etinylestradiol, eftersom ritonavir kan minska effekten av dessa läkemedel. Det rekommenderas att kondom eller annan icke-hormonell preventivmetod används istället. Du kan även få oregelbundna blödningar om du tar denna typ av hormonella preventivmedel tillsammans med Ritonavir Viatris.
- **Atorvastatin eller rosuvastatin** (mot högt kolesterol), eftersom ritonavir kan öka nivåerna av dessa läkemedel i blodet. Tala med läkare innan du tar några kolesterolsänkande läkemedel tillsammans med Ritonavir Viatris (se även ”**Ta inte Ritonavir Viatris”** ovan).
- **Steroider** (t.ex. dexametason, flutikasonpropionat, prednisolon, triamcinolon), eftersom ritonavir kan höja nivåerna av dessa läkemedel i blodet, vilket kan leda till Cushings syndrom (utveckling av ett runt ansikte) och minska produktionen av hormonet kortisol. Din läkare kan komma att minska steroiddosen eller noggrannare övervaka dina biverkningar.
- **Trazodon** (läkemedel mot depression), eftersom biverkningar som illamående, yrsel, lågt blodtryck och svimning kan förekomma när man samtidigt tar Ritonavir Viatris.
- **Rifampicin och saquinavir** (används mot tuberkulos respektive hiv), eftersom allvarliga leverskador kan uppstå om man samtidigt tar Ritonavir Viatris.
- **Bosentan, riociguat** (används mot pulmonell arteriell hypertoni), eftersom ritonavir kan öka nivåerna av detta läkemedel i blodet.

Det finns läkemedel som kanske inte bör tas med ritonavir då deras effekter kan öka eller minska när de tas tillsammans. I några fall kan din läkare behöva ta vissa tester, ändra dosen eller kontrollera dig regelbundet. Därför ska du tala om för din läkare ifall du tar andra läkemedel, inklusive de du har köpt själv eller naturläkemedel. Det är särskilt viktigt att nämna dessa:

- amfetamin eller amfetaminderivat
- antibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin)
- cancerläkemedel (t.ex. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin)
- läkemedel för att behandla brist på blodplättar (t.ex. fostamatinib)
- antikoagulantia (t.ex. dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarin)
- antidepressiva läkemedel (t.ex. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon)
- svampmedel (t.ex. ketokonazol, itrakonazol)
- antihistaminer (t.ex. loratadin, fexofenadin)
- antiretrovirala läkemedel inklusive hiv-proteashämmare (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) och andra (didanosin, maravirok, raltegravir, zidovudin)
- läkemedel mot tuberkulos (bedakilin och delamanid)
- antivirala läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit C (HCV)-infektion hos vuxna (t.ex. glekaprevir/pibrentasvir och simeprevir)
- ångestdämpande läkemedel, buspiron
- läkemedel mot astma, teofyllin, salmeterol
- atovakvon, ett läkemedel för behandling av en särskild typ av lunginflammation och malaria
- buprenorfin, ett läkemedel som används vid behandling av kronisk smärta
- bupropion, ett läkemedel som används för rökavvänjning
- epilepsiläkemedel (t.ex. karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenytoin)
- hjärtläkemedel (t.ex. disopyramid, mexiletin och kalciumkanalantagonister såsom amlodipin, diltiazem och nifedipin)
- immunsystemet (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus)
- levotyroxin (för behandling av sköldkörtelbesvär)

- morfin och morfinliknande läkemedel som används vid behandling av svår smärta (t.ex. metadon, fentanyl)
- sömnmedel (t.ex. alprazolam, zolpidem) och även midazolam som ges som injektion
- lugnande medel (t.ex. haloperidol, risperidon, tioridazin)
- kolkicin, en behandling mot gikt.

Det finns vissa läkemedel som du inte alls kan ta tillsammans med Ritonavir Viatris. Dessa anges tidigare i avsnitt 2 under ”Ta inte Ritonavir Viatris”.

Ritonavir Viatris med mat och dryck

Ritonavir Viatris tabletter ska tas tillsammans med mat.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, är det mycket viktigt att du rådfrågar din läkare innan du tar detta läkemedel.

Det finns mycket information om användning av ritonavir (den aktiva substansen i Ritonavir Viatris) under graviditet. Efter de första tre graviditetsmånaderna fick de gravida kvinnorna i allmänhet ritonavir i lägre doser (som förstärkare) tillsammans med andra proteashämmare. Ritonavir Viatris verkade inte öka risken för missbildningar jämfört med den övriga populationen.

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till spädbarnet i bröstmjölk.

Om du ammar eller planerar att amma ska du diskutera det med din läkare så snart som möjligt.

Körförmåga och användning av maskiner

Ritonavir Viatris kan orsaka yrsel. Om du påverkas, kör inte bil eller använd maskiner.

Ritonavir Viatris innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 87,75 mg natrium i varje tablett. Det motsvarar 4,4% av det maximalt rekommenderade intaget av natrium för en vuxen. Tala med din doktor eller apotekspersonal om du behöver fem eller flera tabletter dagligen under en förlängd period, särskilt om du har blivit ordinerad att följa en saltfattig kost (lågt natriuminnehåll).

3. Hur du tar Ritonavir Viatris

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta detta läkemedel en eller två gånger dagligen tillsammans med mat.

Det är viktigt att Ritonavir Viatris tabletter sväljs hela och inte tuggas, delas eller krossas.

Rekommenderade doser av Ritonavir Viatris är:

- Om Ritonavir Viatris används för att förstärka effekten av vissa andra läkemedel mot hiv är den vanliga dosen för vuxna 1–2 tabletter en eller två gånger dagligen. För mer detaljerade dosrekommendationer, inklusive de för barn, se bipacksedlarna för de andra läkemedlen mot hiv som Ritonavir Viatris ges tillsammans med.
- Om din läkare förskriver en full dos kan vuxna starta med en dos på 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter 12 timmar senare och gradvis öka dosen under en 14-dagars period till en full dos på 6 tabletter två gånger dagligen (totalt 1 200 mg per dag). Barn (2–12 år) startar med en mindre dos och fortsätter upp till den högsta tillåtna dosen för deras storlek.

Din läkare talar om vilken dos du ska ta.

Andra former av detta läkemedel kan vara lämpligare för barn som har svårigheter att svälja tabletter.

Ritonavir Viatris ska tas varje dag för att hjälpa till att hålla din hiv-infektion under kontroll, oavsett hur mycket bättre du mår. Om en biverkning hindrar dig från att ta Ritonavir Viatris som du anvisats tala genast om det för läkaren. Under perioder av diarré kan din läkare bestämma att extra kontroller behövs.

Ha alltid tillräckligt med Ritonavir Viatris till hands så att det inte tar slut. När du reser eller behöver läggas in på sjukhus, ska du se till att du har så mycket Ritonavir Viatris att det räcker tills du kan få mera.

Om du har tagit för stor mängd av Ritonavir Viatris

Domning, stickningar eller myrkrypningar kan uppstå om du tar för mycket Ritonavir Viatris. Om du upptäcker att du har tagit mer Ritonavir Viatris än du skulle, kontakta genast läkare eller åk till akutmottagningen vid närmsta sjukhus.

Om du har glömt att ta Ritonavir Viatris

Om du missat en dos, ta den missade dosen så fort som möjligt. Om det snart är dags för nästa dos, ta bara den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Ritonavir Viatris

Även om du känner dig bättre, sluta inte ta Ritonavir Viatris utan att tala med din läkare. Att ta Ritonavir Viatris enligt rekommendationen ger dig den bästa möjligheten att försena utvecklingen av resistens mot läkemedlet.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Då Ritonavir Viatris används med andra antiretrovirala läkemedel är biverkningarna även beroende av de andra läkemedlen. Därför är det viktigt att du noggrant läser biverkningsavsnittet i bipacksedlarna som medföljer med dessa läkemedel.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- ont i magens övre eller nedre del
- kräkning
- diarré (kan vara svår)
- illamående
- rodnad, värmekänsla
- stickningar eller domningar i händerna, fötterna eller runt läpparna och munnen
- svaghet, trötthetskänsla
- dålig smak i munnen
- huvudvärk
- yrsel
- halsont
- hosta
- mag- eller matsmältningsbesvär
- nervskada som kan orsaka svaghet eller smärta
- klåda
- utslag
- led- och ryggsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- allergiska reaktioner inklusive hudutslag (kan vara röda, förhöjda, kliande), svår svullnad av hud och andra vävnader
- sömnsvårigheter (insomni)
- oro
- förhöjt kolesterol
- förhöjda triglycerider
- gikt
- magblödning
- leverinflammation och gulnande hud eller ögonvitor
- tätare urinering
- nedsatt njurfunktion
- kramper
- minskat antal blodplättar
- törst (uttorkning)
- onormalt rikliga menstruationer
- väderspänning
- aptitlöshet
- munsår
- muskelsmärta, ömhet eller svaghet
- feber
- viktnedgång
- laboratorietester: förändringar i resultat från blodprov (t.ex. kemisk sammansättning av ämnen i blodet och antal blodceller)
- förvirring
- svårighet att bibehålla uppmärksamhet
- svimning
- dimsyn
- svullnad i händer och fötter
- högt blodtryck
- lågt blodtryck och svimningskänsla när man reser sig upp
- kalla händer och fötter
- akne

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- hjärtattack
- diabetes
- njursvikt

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- svår eller livshotande hudreaktion inklusive blåsor (Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)
- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi)
- förhöjda blodsockerhalter

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- njurstenar

Tala om för din läkare om du känner dig illamående, kräks eller har magsmärtor eftersom dessa kan vara tecken på en inflammerad bukspottkörtel. Tala även om för din läkare om du har ledstelhet, -värk och -smärta (särskilt i höft, knä och skuldra) och svårighet att röra dig, eftersom detta kan vara ett tecken på osteonekros. Se även avsnitt 2 ”**Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Ritonavir Viatris”.**

Hos patienter med blödarsjuka typ A och B har det förekommit rapporter om en ökad blödningsbenägenhet vid intag av detta läkemedel eller andra proteashämmare. Om detta skulle hända dig skall du omgående rådgöra med din läkare.

Onormala leverfunktionstester, hepatit (leverinflammation) och i sällsynta fall gulsot har rapporterats hos patienter som tar Ritonavir Viatris. Vissa personer hade andra sjukdomar eller tog andra läkemedel. Personer som sedan tidigare har en leversjukdom eller hepatit kan bli sämre.

Det har förekommit rapporter om muskelsmärta, ömhet eller svaghet i musklerna, särskilt vid samtidigt intag av kolesterolsänkande läkemedel och antiretroviral behandling, inklusive proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (rabdomyolys). Vid händelse av oförklarlig eller bestående muskelsmärta, ömhet, svaghet eller

kramper, sluta ta läkemedlet, kontakta din läkare så fort som möjligt eller åk till akuten vid närmsta sjukhus.

Berätta så fort som möjligt för din läkare om du får några symtom som tyder på en allergisk reaktion efter att du tagit Ritonavir Viatris, såsom klåda, nässelutslag eller andningssvårigheter.

Om några biverkningar blir allvarliga eller om du märker någon biverkning som inte anges i bipacksedeln, kontakta läkare, apotekspersonal eller akutmottagning, eller om det är akut, sök genast medicinsk hjälp.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ritonavir Viatris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller burketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För HDPE burk: Öppnad förpackning ska användas inom 45 dagar.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ritonavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.
- Övriga innehållsämnen i tabletten är kopovidon, sorbitanlaurat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, natriumklorid, natriumstearylfumarat. Se avsnitt 2 ”Ritonavir Viatris innehåller natrium”.
- Tablettens dragering består av hypromellos, titandioxid (E171), makrogoler, hydroxypropylcellulosa, talk, gul järnoxid (E172), vattenfri kolloidal kiseldioxid, polysorbat 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ritonavir Viatris filmdragerade tabletter är gula, kapselformade, bikonvexa med fasade kanter och märkta med ”M163” på ena sidan och blanka på andra sidan.

Ritonavir Viatris filmdragerade tabletter tillhandahålls i plastburkar med skruvlock och förslutning av aluminium samt vadd, som innehåller 30, 90 eller 100 tabletter och ett multipack innehållande 90 tabletter bestående av 3 burkar med 30 tabletter vardera. Burkarna innehåller även torkmedel. Torkmedlet får inte förtäras.

Finns även i blisterförpackning innehållande 30 och 90 tabletter och i perforerade endosblister som innehåller 30 x 1 och 90 x 1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Lietuva
Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

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

France
Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

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

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.