

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ritonavir Accord 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ritonaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, pituus noin 17,1 mm ja leveys noin 9,1 mm, toisella puolella merkintä ”H” ja toisella puolella merkintä ”R9”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä antiretroviraalisten aineiden kanssa HIV-1-infektion hoitoon (aikuiset ja vähintään 2 vuoden ikäiset lapset).

4.2 Annostus ja antotapa

Ritonaviiria saavat määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtyneet lääkärit.

Ritonavir Accord -tabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (katso kohta 5.2).

Ritonavir Accord -tabletit pitää niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

Annostus

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana muiden proteaasinäestäjien kanssa, pitää tutustua kyseisen proteaasinäestäjän valmisteyhteenvetoon.

Ritonaviiria saa käyttää seuraavien HIV-1-proteaasinäestäjien farmakokinetiikan tehostajana alla kuvattuina annoksina.

Aikuiset:

Amprenaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa

Atansaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa

Fosamprenaviiri 700 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa

Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmävalmiste (lopinaviiri/ritonaviiri) 400 mg/100 mg tai 800 mg/200 mg

Sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille,

jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Aloitussuositus potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä: sakinaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 päivän ajan. Sen jälkeen sakinaviiri 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille.

Tipranaviiri 500 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Tipranaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa käyttää potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu.

Darunaviiri 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kahdesti vuorokaudessa potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä. Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa voidaan käyttää joillekin potilaille, jotka ovat saaneet antiretroviraalista lääkettä aiemmin. Katso tarkemmat tiedot darunaviirin valmisteyhteenvedosta kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä.

Darunaviiri 800 mg kerran vuorokaudessa ja ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet antiretroviraalista lääkettä

Pediatriset potilaat

Ritonaviiria suositellaan 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille. Tarkemmat annossuositukset, ks. muiden sellaisten proteaasineestäjien valmisteyhteenvedot, jotka on hyväksytty yhteiskäyttöön ritonaviirin kanssa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Ritonaviiri metaboloituu pääosin maksassa, joten sen varovainen käyttö farmakokinetiikan tehostajana saattaa olla mahdollista munuaisten vajaatoimintapotilailla riippuen siitä, minkä spesifisen proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Tarkemmat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilailla, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Maksan vajaatoiminta: Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3). Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on stabiili vaikea maksasairaus (Child-Pugh luokka C) mutta ei vajaatoimintaa, joten varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana, sillä samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän pitoisuudet voivat nousta. Tarkat suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana maksan vajaatoimintapotilailla riippuvat siitä, minkä proteaasineestäjän kanssa sitä käytetään. Tarkat annostusohjeet tässä potilasryhmässä, ks. samanaikaisesti käytettävän proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Aikuiset

Suosittelava annos Ritonavir Accord -tabletteja on 600 mg (6 tablettia) kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 1 200 mg vuorokaudessa) suun kautta.

Ritonaviiriannoksen asteittainen nostaminen hoidon alkuvaiheessa saattaa parantaa sietokykyä. Aloitusannoksen tulee olla 300 mg (3 tablettia) kahdesti päivässä kolmen päivän ajan ja annosta tulee nostaa korkeintaan 14 päivän ajan kuluessa 100 mg (1 tabletti) kahdesti päivässä kunnes annos on 600 mg kahdesti päivässä. Annostelun 300 mg kahdesti päivässä ei tule kestää 3 päivää kauempaa.

Pediatriset potilaat (vähintään 2-vuoden ikäiset)

Ritonaviirin suositusannos lapsille on 350 mg/m² suun kautta kahdesti päivässä ja korkeintaan 600 mg kahdesti päivässä. Ritonaviirin aloitusannos on 250 mg/m² ja annosta lisätään 2–3 päivän välein 50 mg/m² kahdesti päivässä (toiset annosmuodot ja -vahvuudet voivat olla käyttökelpoisempia tässä

potilasryhmässä).

Vanhemmilla lapsilla oraalisuspension vaihtoa ylläpitovaiheessa tableteiksi tulee harkita.

Jauhe oraalisuspensiota varten -annoksen muuntaminen tablettiannokseksi lapsilla:

Jauhe oraalisuspensiota varten	Tablettiannos
176 mg (17,6 ml) kahdesti päivässä	200 mg aamulla ja 200 mg illalla
262,5 mg (26,4 ml) kahdesti päivässä	300 mg aamulla ja 300 mg illalla
350 mg (35,0 ml) kahdesti päivässä	400 mg aamulla ja 300 mg illalla
438 mg (43,8 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 400 mg illalla
526 mg (52,6 ml) kahdesti päivässä	500 mg aamulla ja 500 mg illalla

Ritonaviiria ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, sillä tiedot turvallisuudesta ja tehosta tällä kohderyhmällä puuttuvat.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Farmakokinetiikkatiedot osoittavat ettei annoksen muuttaminen ole tarpeellista iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tällä hetkellä erityisesti tätä potilasryhmää koskevia tietoja ei ole, eikä spesifisiä annossuosituksia voida antaa. Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Koska ritonaviiri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiiniin, on epätodennäköistä, että ritonaviiri poistuisi merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaali-dialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Ritonaviiri metaboloituu ja eliminoiduu pääosin maksan kautta. Farmakokinetiikkatiedot osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ritonaviiria ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos ritonaviiria käytetään muiden proteaasinstäjien farmakokinetiikan tehostajana, tarkista vasta-aiheet samanaikaisesti käytettävän proteaasinstäjän valmisteyhteenvedosta.

Ritonaviiria ei tule käyttää farmakokinetiikan tehostajana eikä antiretroviraalisena aineena, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ritonaviiri estää voimakkaasti CYP3A- ja CYP2D6-

välitteistä metaboliaa. Seuraavat lääkeaineet ovat vasta-aiheisia ritonaviirihoidon yhteydessä, ja ellei toisin mainita, vasta-aihe perustuu ritonaviirin kykyyn estää kyseisen lääkeaineen metaboliaa, jolloin kyseisen lääkeaineen pitoisuus nousee ja kliinisesti merkitsevien haittavaikutusten riski suurenee.

Ritonaviirin vaikutus metaboliaan saattaa riippua annoksesta. Joidenkin valmisteiden kohdalla vasta-aiheet saattavat olla aiheellisempia jos ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena eikä farmakokinetiikan tehostajana (esim. rifabutiini ja vorikonatsoli):

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkeaineet	Perustelu
Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut tai pienentynyt pitoisuus		
α1-salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotoniaa (ks. kohta 4.5).
Kipulääkkeet	Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksien nousu lisää vaikean hengityslaman, hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten haittavaikutusten riskiä.
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden ja muiden näille lääkeaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuudet nousevat.
Sienilääkkeet	Vorikonatsoli	Ritonaviirin (400 mg kahdesti päivässä tai yli) ja vorikonatsolin yhteiskäyttö on vasta-aiheista siksi, että plasman vorikonatsolipitoisuudet laskevat, ja lääke saattaa menettää tehonsa (ks. kohta 4.5).
Kihti-lääkkeet	Kolkisiini	Vakavien ja/tai hengenvaarallisten reaktioiden mahdollisuus on olemassa munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Mykobakteerilääkkeet	Rifabutiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävän päivittäin annostellun ritonaviirin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja rifabutiinin yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska seerumin rifabutiinipitoisuuksien nousu lisää haittavaikutusten kuten uveitin riskiä

		(ks. kohta 4.4). Suositukset ritonaviirin käytöstä farmakokinetiikan tehostajana yhdessä rifabutiinin kanssa on annettu kohdassa 4.5.
Psykoosilääkkeet/neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Klotsapiini, pimotsidi	Plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksien suurentaa vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden näille lääkaineille tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä.
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotalkaloidit	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergotalkaloidien pitoisuudet plasmassa nousevat. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen (esim. vasospasmi ja iskemia).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Lipidejä muuntavat lääkkeineet HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
PDE5:n estäjät	Avanafil	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilfiili	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet	Kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluritsepaami, suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami	Plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami-, fluritsepaami-, suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. (Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa, ks. kohta 4.5.)
Ritonaviiripitoisuus pienenee		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea ritonaviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää sen kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ritonaviiri ei paranna HIV-1-infektiota eikä AIDSia. Ritonaviiria tai mitä tahansa muuta antiretroviraalista hoitoa saaville potilaille voi edelleen kehittyä opportunisti-infektioita ja muita HIV-1-infektioon liittyviä komplikaatioita.

Kun ritonaviiria käytetään muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostajana, on kaikki kyseiseen proteaasineistäjään liittyvät varoitukset ja varotoimenpiteet otettava huomioon. Siksi kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenvetoon on tutustuttava.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana

Potilaat, joilla on krooninen ripuli tai imeytymishäiriö

Potilasta on tarkkailtava erityisen huolellisesti mikäli ripulia esiintyy. Ritonaviirihoidon aikana esiintyy melko usein ripulia, mikä saattaa heikentää ritonaviirin ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden imeytymistä ja tehokkuutta (heikentyneen hoitomyöntyvyyden vuoksi). Ritonaviirin käyttöön liittyvä vakava ja itsestään oksentelu ja/tai ripuli saattaa myös heikentää munuaistoimintaa. Munuaistoimintaa suositellaan seurattavaksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Hemofilia

Proteaasineistäjähoitoa saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, mm. spontaaneja mustelmia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäksi annos hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasineistäjähoitoon jatkaminen tai keskeytetyn hoidon uudelleen aloittaminen oli mahdollista. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit:

Paino ja veren rasva-arvot sekä verensokeri saattavat nousta antiretroviraalihoidon aikana. Tällaiset muutokset saattavat osin liittyä sairauden hallintaan ja elämäntyyliin. Joissakin tapauksissa on näyttöä hoidon vaikutuksesta rasva-arvoihin, mutta ei ole vahvaa näyttöä siitä, että painon muutos liittyy johonkin tiettyyn hoitoon. Veren rasva-arvojen ja verensokerin seuraamista varten kehoitetaan noudattamaan vakiintuneita HIV-hoidosta annettuja ohjeita. Veren rasva-arvoihin liittyvät sairaudet on hoidettava kliinisesti asianmukaisella tavalla.

Haimatulehdus

Haimatulehduksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla esiintyy haimatulehdukseen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen poikkeavuuksia (esim. kohonnut seerumin lipaasi- tai amylaasiarvot). Jos potilaalla esiintyy näitä merkkejä tai oireita, hänen tilansa tulee arvioida. Jos potilaalla todetaan haimatulehdus, Ritonavir Accord-hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.8).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi laukaista tulehdusreaktion vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti infektio voi muuttua oireiseksi johtaen vakavaan tilanteeseen tai oireet voivat pahentua. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Olennaisia esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immuniteetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmentyä monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksasairaus

Ritonaviiria ei tule antaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti

hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Poikkeavuudet maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaissairaus

Ritonaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. myös kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toiminnan heikentymistä, kohonnuttua kreatiniinia, hypofosfatemiaa ja proksimaalisen munuaistiehyen häiriöitä (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilifumaraattia kliinisessä työssä (ks. kohta 4.8).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

PR-välin piteneminen

Ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli taustalla rakenteellinen sydänvika ja johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Ritonavir Accord -tabletteja tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon, kun ritonaviiria käytetään antiretroviraalisena aineena. Seuraavat varoitukset ja varotoimenpiteet eivät välttämättä päde, jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana annostasolla 100 mg tai 200 mg. Jos ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, kaikki kyseistä proteaasimestäjästä koskevat varoitukset ja varotoimenpiteet on otettava huomioon. Kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvetodon kohdan 4.4 tietojen perusteella on pääteltävä, pätevätkö seuraavassa annetut tiedot vai eivät.

PDE5:n estäjät

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafiliä tai tadalafilia erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa ritonaviirihoitoa. Ritonaviirin ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan näiden lääkeaineiden pitoisuuksia huomattavasti, ja tämä voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten hypotensiota tai erektion pitkittymistä (ks. kohta 4.5).

Avanafiilin tai vardenafiilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Sildenafilin yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista potilailla, joilla on kohonnut keuhkovaltimopaine (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu paljolti CYP3A-entsyymistä. Ritonaviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei siksi suositella myopatiariskin (esim. raskauden myopatiariskin) suurenemisen vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava ja annoksen pienentämistä harkittava myös, jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin

kanssa, joka metaboloituu vähäisemmässä määrin CYP3A:n kautta. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiinipitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienempiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Kolkisiini

Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkkeiden yhteisvaikutuksia on ilmoitettu kolkisiinia ja voimakkaita CYP3A-estäjiä kuten ritonaviiria saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Digoksiini

Määrätessä digoksiinihoitoa saavalle potilaalle ritonaviiria, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, koska ritonaviirin ja digoksiinin samanaikaisen käytön odotetaan suurentavan digoksiinipitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat ajan mittaan laskea (ks. kohta 4.5).

Jos potilas ritonaviirihoitoa aloittaessa saa jo digoksiinia, digoksiiniannos tulee pienentää puoleen potilaan normaaliannoksesta ja potilasta on seurattava tavallista tarkemmin useiden viikkojen ajan ritonaviirin ja digoksiinin yhteiskäytön aloittamisen jälkeen.

Jos potilas digoksiinihoitoa aloittaessa saa jo ritonaviiria, digoksiinihoito on aloitettava tavallista hitaammin. Digoksiinipitoisuuksia tulee seurata tavallista tiheämmin tänä aikana, ja annosta tulee tarpeen mukaan muuttaa kliinisten ja EKG-löydösten ja digoksiinipitoisuuksien perusteella.

Etinyyliestradioli

Estemenetelmiä tai muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä tulee harkita, kun ritonaviiria käytetään terapeuttisina tai pieninä annoksina, sillä ritonaviiri todennäköisesti heikentää samanaikaisesti käytettävien estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa ja muuttaa vuotoprofiilia.

Glukokortikoidit

Ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4-reitin kautta metaboloituvien glukokortikoidien yhteiskäyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) haitat (ks. kohta 4.5).

Tratsodoni

Määrätessä ritonaviiria potilaalle, joka saa tratsodonihoidoa, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta. Tratsodoni on CYP3A4:n substraatti, ja samanaikaisen ritonaviirihoiton odotetaan suurentavan tratsodonipitoisuuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä interaktiotutkimuksissa, joissa käytettiin kerta-annoksia, on havaittu seuraavia häiritseviä vaikutuksia: pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja synkopee (ks. kohta 4.5).

Rivaroksabaani

Ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka saavat rivaroksabaania, ei suositella johtuen kohonneesta verenvuodon riskistä (ks. kohta 4.5).

Riosiguaatti

Samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska riosiguaatille altistuminen saattaa mahdollisesti lisääntyä (ks. kohta 4.5).

Vorapaksaari

Samanaikaista käyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella, koska vorapaksaarille altistuminen saattaa mahdollisesti lisääntyä (ks. kohta 4.5).

Bedakviliini

Vahvat CYP3A4-estäjät kuten proteaasinestäjät saattavat lisätä bedakviliinille altistumista, joka voi mahdollisesti lisätä bedakviliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Siksi bedakviliinin ja ritonaviirin yhdistelmää on vältettävä. Jos hyöty on kuitenkin riskiä suurempi, bedakviliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Elektrokardiogrammin tiheämpää seurantaa ja transaminaasiarvojen seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.5 ja lisätietoja bedakviliinin valmisteyhteenvedosta).

Delamanidi

Delamanidin samanaikainen anto vahvan CYP3A-estäjän (ritonaviirin) kanssa saattaa lisätä delamanidin metaboliitille altistumista, johon on liittynyt pidentynyt QTc-aika. Jos delamanidin ja ritonaviirin samanaikainen anto katsotaan kuitenkin välttämättömäksi, hyvin tiheä EKG:n seuranta koko delamanidihoidon ajan on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja lisätietoja delamanidin valmisteyhteenvedosta).

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettävien HIV-proteaasinestäjien interaktioprofiilit riippuvat siitä, mitä nimenomaista proteaasinestäjää käytetään.

Kuvaus mekanismeista, jotka vaikuttavat tai saattavat vaikuttaa proteaasinestäjien interaktioprofiileihin, ks. kohta 4.5. Ks. myös sen proteaasinestäjän valmisteyhteenveto, jonka farmakokinetiikkaa ritonaviirilla on tarkoitus tehostaa.

Sakinaviiri

Suurin sallittu ritonaviiriannos on 100 mg kahdesti päivässä. Suurempien ritonaviiriannosten on osoitettu aiheuttavan enemmän haittavaikutuksia. Sakinaviirin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on aiheuttanut vaikeita haittavaikutuksia, pääasiassa diabeettista ketoasidoosia ja maksahäiriöitä etenkin potilailla, joilla on jokin maksasairaus.

Sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, sillä mikäli näitä kolmea lääkettä käytetään yhdessä, on olemassa vaikean maksatoksisuuden riski (ilmenee maksan transaminaasi-arvojen nousuna) (ks. kohta 4.5).

Tipranaviiri

Kun tipranaviirin kanssa käytettiin samanaikaisesti ritonaviiria annoksena 200 mg, seurauksena ilmoitettiin kliinistä hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, myös joitakin kuolemantapauksia. Erityinen tarkkaavaisuus on välttämätöntä, jos potilaalla on krooninen B- tai C-hepatiitti-infektio, sillä näillä potilailla on suurentunut maksatoksisuuden riski.

Ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehokkuuteen.

Fosamprenaviiri

Yli 100 mg kahdesti päivässä annetun ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia lääkeyhdistelmän turvallisuudessa, eikä sitä siksi suositella.

Atatsanaviiri

Yli 100 mg kerran päivässä annetun ritonaviirin ja atatsanaviirin yhteiskäyttöä ei ole arvioitu kliinisesti. Suurempien ritonaviiriannosten käyttö saattaa aiheuttaa muutoksia atatsanaviirin turvallisuudessa (sydänvaikutukset, hyperbilirubinemia), eikä sitä siksi suositella. Ainoastaan kun atatsanaviiria ja ritonaviiria käytetään yhdessä efavirentsin kanssa, ritonaviiri annoksen nostoa 200 mg kerran päivässä voidaan harkita. Tässä tapauksessa tarkka kliininen seuranta on taattava. Katso lisätietoja Reyataz-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena

Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti useisiin sytokromi-P450(CYP)-isoentsyymeihin, ja se voi estää hapettumista seuraavassa järjestyksessä: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir Accord -valmisteen ja pääasiassa CYP3A- isoentsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden yhteiskäyttö voi suurentaa näiden muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja siten voimistaa tai pidentää niiden hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Tiettyjen lääkeaineiden (esim. alpratsolaamin) kohdalla ritonaviirin CYP3A4-entsyymiin kohdistuva estovaikutus saattaa heikentyä ajan myötä. Ritonaviirilla on voimakas affiniteetti myös P-glykoproteiiniin, ja se saattaa estää tämän kuljettajaproteiinin toimintaa. Ritonaviirin P-glykoproteiiniin kohdistuva estovaikutus (riippumatta siitä, käytetäänkö sitä yhdessä muiden proteaasimestäjien kanssa vai ei) saattaa heikentyä ajan myötä (esim. digoksiini ja feksofenadiini – ks allaoleva taulukko ”Ritonaviirin vaikutukset ei-antiretroviraali lääkkeisiin”). Ritonaviiri saattaa indusoida CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19- isoentsyymejä ja voi siten lisätä näiden reittien kautta metaboloituvien lääkeaineiden biotransformaatiota, pienentää niiden aikaansaamaa systeemistä altistusta ja heikentää tai lyhentää niiden terapeuttista vaikutusta.

Tärkeitä tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasimestäjien valmisteyhteenvedoista.

Lääkkeet jotka vaikuttavat ritonaviiripitoisuuksiin

Seerumin ritonaviiripitoisuudet voivat pienentyä, jos samanaikaisesti käytetään jotakin mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta. Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkeainetta metaboloivia entsyymejä. Siksi mäkikuisma sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Jos potilas käyttää entuudestaan mäkikuismaa, on mäkikuisman käyttö lopetettava ja mahdollisuuksien mukaan virusten määrä veressä tarkistettava. Ritonaviirin pitoisuus veressä voi suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Ritonaviiriannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Induktiovaikutus saattaa kestää vähintään kaksi viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Seerumin ritonaviiripitoisuudet saattavat muuttua tiettyjen samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden vaikutuksesta (esim. delavirdiini, efavirensi, fenytoiini ja rifampisiini). Nämä yhteisvaikutukset on mainittu alla olevassa yhteisvaikutustaulukossa.

Ritonaviirin käytön vaikutukset muihin lääkkeisiin

Yhteisvaikutukset ritonaviirin ja proteaasimestäjien, antiretroviraalien, jotka ovat muita kuin proteaasimestäjiä ja muiden ei-antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa on listattu allaolevaan taulukkoon. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja proteaasimestäjät

Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annetun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C _{min}
Amprenaviiri	600 12h	100 12h	Amprenaviiri ¹	↑ 64 %	↑ 5-kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Lisätietoa, ks. Agenerase-valmisteen valmisteyhteenvedo.				
Atatsanaviiri	300 24h	100 24h	Atatsanaviiri Atatsanaviiri ²	↑ 86 %	↑ 11-kertainen

				↑ 2- kertainen	↑ 3-7- kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin atatsanaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 300 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä aiemmin hoidetuilla potilailla. Lisätietoa, ks. Reyataz-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Darunaviiri	600, kerta-annos	100 12h	Darunaviiri	↑ 14- kertainen	
	Ritonaviiri suurentaa seerumin darunaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Darunaviiri tulee antaa ritonaviirin kanssa, jotta varmistutaan darunaviirin terapeuttisesta vaikutuksesta. Korkeampia ritonaviiri annoksia kuin 100 mg kahdesti päivässä ei ole tutkittu darunaviirin kanssa. Lisätietoja, ks. Prezista-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Fosamprenaviiri	700 12h	100 12h	Amprenaviiri	↑ 2,4- kertainen	↑ 11- kertainen
	Ritonaviiri suurentaa seerumin amprenaviiripitoisuutta (peräisin fosamprenaviirista) CYP3A4-eston takia. Fosamprenaviiria on käytettävä yhdessä ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa on vahvistettu, että 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa on turvallinen ja tehokas yhdistelmä. Ritonaviirin ja fosamprenaviirin yhteiskäyttöä ei ole tutkittu ritonaviiriannoksilla, jotka ovat olleet yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lisätietoa, ks. Telzir-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Indinaviiri	800 12h	100 12h	Indinaviiri ³	↑ 178 %	ND
			Ritonaviiri	↑ 72 %	ND
	400 12h	400 12h	Indinaviiri ³	↔	↑ 4- kertainen
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin indinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Varovaisuutta on noudatettava, mikäli ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja indinaviiria (800 mg kahdesti vuorokaudessa) käytetään samanaikaisesti, sillä munuaiskivien muodostumisriski saattaa suurentua.				
Nelfinaviiri	1250 12h	100 12h	Nelfinaviiri	↑ 20-39 %	ND
	750, kerta-annos	500 12h	Nelfinaviiri Ritonaviiri	↑ 152 % ↔	ND ↔

	Ritonaviiri suurentaa seerumin nelfinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Tehokkuuden ja turvallisuuden suhteen asianmukaisia annoksia ei ole tämän lääkeyhdistelmän kohdalla vahvistettu. Ritonaviirilla saavutettava farmakokinetiikan tehostumisen lisähyöty on minimaalista annoksilla, jotka ovat yli 100 mg kahdesti vuorokaudessa.				
Sakinaviiri	1000 12h	100 12h	Sakinaviiri ⁴ Ritonaviiri	↑ 15- kertainen ↔	↑ 5-kertainen ↔
	400 12h	400 12h	Sakinaviiri ⁴ Ritonaviiri	↑ 17- kertainen ↔	ND ↔
	Ritonaviiri suurentaa seerumin sakinaviiripitoisuutta CYP3A4-eston takia. Sakinaviiria tulee aina käyttää yhdessä ritonaviirin kanssa. Kun sakinaviiria annoksena 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa annetaan yhdessä ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, 24 tunnin systeeminen sakinaviiriälistus				

	<p>on samaa luokkaa tai suurempi, kuin jos sakinaviiria käytettäisiin annoksena 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.</p> <p>Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rifampisiin (600 mg kerran päivässä) ja sakinaviirin (1000 mg) yhteisvaikutuksia ritonaviirin (100 mg kahdesti päivässä) kanssa terveillä vapaaehtoisilla, todettiin vaikeaa maksasolutoxisuutta ja transaminaasiarvojen kohoamista jopa yli 20 kertaa normaaliarvojen ylärajan suuruisiksi, kun valmisteita oli käytetty yhdessä 1–5 päivän ajan. Vaikean maksatoksisuusriskin vuoksi sakinaviiria/ritonaviiria ei tule käyttää yhdessä rifampisiin kanssa.</p> <p>Lisätietoa, ks. Invirase-valmisteen tai Fortovase-valmisteen valmisteyhteenveto.</p>				
Tipranaviiri	500 12h	200 12h	Tipranaviiri	↑11-kertainen	↑29-kertainen
			Ritonavir	↓40 %	ND
	<p>Ritonaviiri suurentaa seerumin tipranaviiripitoisuuksia CYP3A-eston takia. Tipranaviiria on annettava yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi. Tipranaviirihoidon yhteydessä ritonaviiria ei tule käyttää 200 mg kahdesti vuorokaudessa pienempinä annoksina, sillä tämä saattaa vaikuttaa lääkeyhdistelmän tehoon. Lisätietoa, ks. Aptivus-valmisteen valmisteyhteenveto.</p>				
	<p>ND: Ei määritetty.</p> <p>1. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää amprenaviiria annoksena 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.</p> <p>2. Perustuu tutkimusten väliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää atatsanaviiria annoksena 400 mg kerran vuorokaudessa.</p> <p>3. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää indinaviiria annoksena 800 mg kolmesti vuorokaudessa.</p> <p>4. Perustuu tutkimustenväliseen vertailuun, jossa vertailukohtana käytettiin pelkkää sakinaviiria annoksena 600 mg kolmesti vuorokaudessa.</p>				
Yhteisvaikutukset – ritonaviiri ja muut antiretroviraaliset aineet proteaasimestäjiä lukuun ottamatta					
Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettun lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri-annos (mg)	Arvioitu lääke	AUC	C_{min}
Didanosiiini	200 12h	600 12h 2 h myöhemmin	Didanosiiini	↓13 %	↔
	<p>Ritonaviiri tulisi ottaa aterian yhteydessä ja didanosiiini tyhjään mahaan, joten annosten välillä tulee pitää 2,5 tunnin tauko. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.</p>				
Delavirdiini	400 8h	600 12h	Delavirdiini ¹	↔	↔
			Ritonaviiri	↑50 %	↑75 %
	<p>Aiemmistä tiedoista tehtyjen vertailujen perusteella ritonaviiri ei ilmeisesti vaikuta delavirdiinin farmakokinetiikkaan. Jos ritonaviiria käytetään samanaikaisesti delavirdiinin kanssa, ritonaviiriannoksen pienentämistä voidaan harkita.</p>				
Efavirentsi	600 24h	500 12h	Efavirentsi	↑21 %	
			Ritonaviiri	↑17 %	
	<p>Efavirentsin ja antiretroviraalisena aineena käytetyn ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu enemmän haittavaikutuksia (esim. huimausta, pahoinvointia, parestesiaa) ja laboratoriotulosten poikkeavuuksia (maksaentsyymien nousua).</p>				
Maraviroc	100 12h	100 12h	Maraviroki	↑161 %	↑28 %

	Ritonaviiri suurentaa seerumin maravirokipitoisuuksia CYP3A-eston takia. Maravirokia voidaan antaa yhdessä ritonaviirin kanssa suurentamaan maravirokin altistusta. Lisätietoja, ks. Celsentri-valmisteen valmisteyhteenveto.				
Nevirapiini	200 12h	600 12h	Nevirapiini	↔	↔
			Ritonaviiri	↔	↔
	Ritonaviirin ja nevirapiinin yhteiskäyttö ei aiheuta kliinisesti relevantteja muutoksia kummankaan lääkeaineen farmakokinetikassa.				
Raltegraviiri	400 kerta-annos	100 12h	Raltegraviiri	↓ 16 %	↓ 1 %
	Ritonaviirin ja raltegraviirin yhteiskäyttö johtaa vähäiseen raltegraviiripitoisuuden laskuun.				
Tsidovudiini	200 8h	300 6h	Tsidovudiini	↓ 25 %	ND
	Ritonaviiri saattaa indusoida tsidovudiinin glukuronidaatiota ja siten pienentää tsidovudiinipitoisuuksia hieman. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.				
	ND: Ei määritetty 1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin.				
Ritonaviirin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettyihin ei-antiretroviraalisiin lääkeaineisiin					
Samanaikaisesti annettu lääkeaine	Samanaikaisesti annettu lääkeaineen annos (mg)	Ritonaviiri -annos (mg)	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen AUC-arvoon	Vaikutus samanaikaisesti annettun lääkeaineen C_{max}-arvoon	
α1-adrenergisten reseptorien salpaajat					
Alfutsosiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman alfutsosiinipitoisuutta, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).				
Amfetamiinijohdokset					
Amfetamiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa ja suurentaa siten amfetamiinin ja sen johdosten pitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).				
Kipulääkkeet					
Buprenorfiini Norbuprenorfiini Glukuronidi metaboliitit	16 24h	100 12h	↑57 % ↑33 % ↔	↑ 77 % ↑108 % ↔	
	Buprenorfiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuuksien nousu ei johtanut kliinisesti merkittäviin farmakodynaamisiin muutoksiin opioiditoleranteilla potilailla. Buprenorfiinin tai ritonaviirin annoksen muuttamista ei tämän vuoksi tarvita annettaessa näitä kahta yhdessä. Kun ritonaviiria käytetään yhdessä toisen proteaasineestäjän ja buprenorfiinin kanssa tulee erikoisannostus tarkastaa samanaikaisesti annettun proteaasineestäjän valmisteyhteenvedosta.				
Petidiini, piroksikaami, propoksifeeni	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman norpetidiini-, piroksikaami- ja propoksifeenipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).				
Fentanyyli ¹	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman fentanyylipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten (mukaanlukien hengityslama) huolellista seurantaa suositellaan, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.				
Metadoni ¹	5, kerta-annos	500 12h	↓36 %	↓38 %	
	Glukuronidaation induktion takia metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos samanaikaisesti käytetään ritonaviiria antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana. Annoksen muuttamisessa tulee ottaa huomioon potilaan kliininen vaste metadonihoidolle.				

Morfiini	Samanaikaisesti annettu, antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa pienentää morfiinipitoisuuksia glukuronidaation induktion takia.				
Angina pectoris - lääkkeet					
Ranolatsiini	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).				
Rytmihäiriölääkkeet					
Amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman amiodaroni-, bepridiili-, dronedaroni-, enkainidi-, flekainidi-, propafenoni- ja kinidiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).				
Digoksiini	0,5 kerta-annos laskimoon	300 12h, 3 päivää	↑ 86 %	ND	
	0,4 kerta-annos laskimoon	200 12h, 13 päivää	↑ 22 %	↔	
	Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua siitä, että antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä digoksiinin pumppaamisessa ulos solusta. Ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla todettu digoksiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä (ks. kohta 4.4).				
Astmalääkkeet					
Teofylliini ¹	3 mg/kg 8h	500 12h	↓43 %	↓32 %	
	Samanaikainen ritonaviirihoito voi vaatia teofylliiniannoksen suurentamista CYP1A2:n indusoinnin takia.				
Sytostaatit ja kinaasien estäjät					
<u>Afatinibi</u>	20 mg:n kerta-annos	200 12h, 1 tunti ennen	↑48 %	↑39 %	
	40 mg:n kerta-annos	200 12h, samanaikaisesti	↑19 %	↑4 %	
	40 mg:n kerta-annos	200 12 h, 6 tuntia myöhemmin	↑11 %	↑5 %	
	Seerumipitoisuudet saattavat nousta rintasyövän resistenssiproteiinin ja ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin akuutin estymisen vuoksi. AUC-arvon ja C _{max} -arvon suurentumisen aste on riippuvainen ritonaviirin antoajasta. Afatinibin annossa yhdessä ritonaviirin kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. lisätietoja afatinibin valmisteyhteenvedosta). Afatinibiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava.				
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena. Abemasiklibin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.				
Apalutamidi	Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen ja virologisen vasteen mahdolliseen menettämiseen. Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi johtaa myös seerumin apalutamidipitoisuuksien suurenemiseen, mikä aiheuttaa vakavien haittatapahtumien kuten epileptisen kohtauksen riskin.				

	Ritonaviirin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.			
Seritinibi				
	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A- ja P-glykoproteiinin eston vuoksi. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa seritinibiä yhdessä ritonaviirin kanssa. Ks. annoksen säätämistä koskevia suosituksia seritinibin valmisteyhteenvedosta. Seritinibiin liittyviä haittavaikutuksia on seurattava.			
Dasatinibi, nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini	Seerumin vinkristiini- tai vinblastiinipitoisuudet saattavat nousta, kun niitä annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Tämä saattaa johtaa suurentuneisiin haittavaikutusten esiintymistiheyksiin.			
Enkorafenibi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin enkorafenibipitoisuuksia, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.			
Fostamatinibi	Fostamatinibin samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, kohonnut verenpaine tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin valmisteyhteenvedosta.			
Ibrutinibi	Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena, mikä suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja ritonaviirin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja ritonaviirin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.			
Neratinibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A4:n eston seurauksena. Neratinibin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).			
Venetoklaksi	Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenveto). Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta).			
Antikoagulantit				
Rivaroksabaani	10, kerta-annos	600 12h	↑153 %	↑55 %
	CYP3A-entsyymien ja p-glykoproteiinin estyminen johtaa rivaroksabaanin plasmapitoisuuden nousuun ja farmakodynaamisiin vaikutuksiin, jotka voivat johtaa kohonneeseen verenvuodon riskiin. Tämän vuoksi ritonaviirin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat rivaroksabaania.			
Vorapaksaari	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A-entsyymien eston vuoksi. Vorapaksaarin samanaikaista antoa ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja vorapaksaarin valmisteyhteenvedosta).			
Varfariini S-varfariini	5, kerta-annos	400 12h	↑9 %	↓9 %
R-varfariini			↓33 %	↔
	CYP1A2:n ja CYP2C9:n indusointi pienentää R-varfariinin pitoisuuksia, mutta S-varfariiniin kohdistuvat farmakokineettiset vaikutukset jäävät vähäisiksi			

	samanaikaisen ritonaviirihoidon aikana. R-varfariinipitoisuuksien lasku voi heikentää antikoagulanttivaikutusta, joten antikoagulaatioparametreja tulisi seurata, mikäli varfariinia annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa.				
Antikonvulsantit					
Karbamatsepiimi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman karbamatsepiinipitoisuutta. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.				
Natrium valproaatti lamotrigiini, fenytoiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi CYP2C9:n vaikutuksesta tapahtuvaa hapettumista sekä glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää antikonvulsanttien pitoisuuksia plasmassa. Seerumin lääkeainepitoisuuksien ja hoitovaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Fenytoiini voi alentaa ritonaviirin seerumipitoisuuksia.				
Masennuslääkkeet					
Amitriptyliini, fluoksetiini, imipramiini, nortriptyliini, paroksetiini, sertraliini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan imipramiini-, amitriptyliini-, nortriptyliini-, fluoksetiini-, paroksetiini- ja sertraliinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa (ks. kohta 4.4).				
Desipramiini	100, kerta-annos suun kautta	500 12h	↑145 %	↑22 %	
	2-hydroksimetaboliitin AUC-arvo pieneni 15 % ja C _{max} -arvo 67 %. Desipramiiniannoksen pienentämistä suositellaan, jos desipramiinia käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa.				
Tratsodoni	50, kerta-annos	200 12h	↑2,4-kertainen	↑34 %	
	Tratsodonihoitoon liittyvien haittavaikutusten todettiin lisääntyvän, kun tratsodonia annettiin samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tratsodonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Tratsodonihoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella, ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä on seurattava.				
Kihti­lääkkeet					
Kolkisiini	Kolkisiinipitoisuuden odotetaan suurentuvan, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa. Hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen kolkisiini- ja ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla (CYP3A4-entsyymin ja P-glykoproteiinin estyminen), joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Ks. kolkisiinin lääkemääräystietoja.				
Antihistamiinit					
Astemitsoli, terfenadiini	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).				
Feksofenadiini	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävä ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia P-glykoproteiinivälitteisessä feksofenadiinin pumppaamisessa ulos solusta ja suurentaa feksofenadiinipitoisuuksia. Feksofenadiinipitoisuuksien nousu saattaa vähentyä ajan myötä induktion kehittyessä.				
Loratadiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman loratadiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.				
Infektiolääkkeet					

Fusidiinihappo	Jos ritonaviiria ja fusidiinihappoa käytetään samanaikaisesti, seurauksena on todennäköisesti plasman fusidiinihappo- ja ritonaviiripitoisuuden nousu, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Rifabutiini ¹	150 päivässä	500 12h	↑4-kertainen	↑2,5-kertainen
25-O-desasetyyliirifabutiiniinimetaboliitti			↑38-kertainen	↑16-kertainen
	Rifabutiinin AUC-arvo nousee huomattavasti, joten rifabutiinin ja antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Rifabutiiniannoksen pienentäminen tasolle 150 mg kolmesti viikossa saattaa olla aiheellista tiettyjen proteaasimestäjien kohdalla, jos proteaasimestäjän farmakokinetiikan tehostajana käytetään samanaikaisesti ritonaviiria. Spesifiset suositukset tulee tarkistaa kyseisen proteaasimestäjän valmisteyhteenvedosta. Viralliset ohjeet HIV-infektoituneiden potilaiden tuberkuloosi-infektion asianmukaisesta hoidosta tulee ottaa huomioon.			
Rifampisiini	Vaikka rifampisiini voi kiihdyttää ritonaviirin metaboliaa rajattu tieto osoittaa, että korkeita ritonaviiriannoksia (600 mg kahdesti päivässä) annettaessa samanaikaisesti rifampisiinin kanssa, sen lisääntynyt kiihdyttävä vaikutus on vähäistä (verrattavissa ritonaviirin omaan metaboliaan). Korkea-annoksisessa ritonaviirihoidossa rifampisiinin annolla ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ritonaviiripitoisuuksiin. Ritonaviirin vaikutus rifampisiiniin ei ole tiedossa.			
Vorikonatsoli	200 12h	400 12h	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 12h	100 12h	↓ 39 %	↓ 24 %
	Antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin ja vorikonatsolin samanaikainen anto on vasta-aiheista vorikonatsolipitoisuuksien pienenemisen vuoksi (ks. kohta 4.3). Vorikonatsolin ja farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin samanaikaista antoa tulee välttää, ellei hyöty/riskiarviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä.			
Atovakoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se todennäköisesti pienentää plasman atovakonipitoisuuksia. Seerumin lääkeainepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Bedakviliini	Yksin ritonaviirilla tehtyä interaktiotutkimusta ei ole saatavissa. Bedakviliinin kerta-annosta ja lopinaviirin/ritonaviirin moniannosta käyttävässä interaktiotutkimuksessa bedakviliinin AUC-arvo nousi 22 %. Nousu on todennäköisesti ritonaviirin ansiota ja voimakkaampaa vaikutusta saatetaan havaita pitkittyneen samanaikaisen annon aikana. Bedakviliiniin liittyvien haittavaikutusten riskin vuoksi samanaikaista antoa on vältettävä. Jos hyöty on riskiä suurempi, bedakviliinin ja ritonaviirin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta. Tiheämpää elektrokardiogrammin seurantaa ja transaminaasiarvojen seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja bedakviliinin valmisteyhteenvedosta).			
Klaritromysiini	500 12h	200 8h	↑77 %	↑31 %
14-OH-klaritromysiinimetaboliitti			↓100 %	↓ 99 %
	Klaritromysiinin terapeutinen ikkuna on suuri, joten annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa, ei klaritromysiiniannos saa olla yli 1 g/vrk. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, klaritromysiiniannoksen pienentämistä tulee harkita: jos potilaan			

	kreatiniinipuhdistuma on 30–60 ml/min, annosta pienennetään 50 %, ja jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, annosta pienennetään 75 %.			
Delamanidi	Yksin ritonaviirilla tehtyä interaktiotutkimusta ei ole saatavissa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkkeiden interaktiotutkimuksessa, jossa annettiin delamanidia 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, delamanidin metaboliitin, DM-6705:n, altistuminen lisääntyi 30 %. DM-6705-metaboliittiin liityvän pidentyneen QTc-ajan riskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoidon ajan, jos delamanidin antaminen ritonaviirin kanssa katsotaan välttämättömäksi (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja delamanidin valmisteyhteenvedosta).			
Erytromysiini, itrakonatsoli	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman erytromysiini- ja itrakonatsolipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Ketokonatsoli	200 päivässä	500 12h	↑3,4-kertainen	↑55 %
	Ritonaviiri estää CYP3A-välitteistä ketokonatsolin metaboliaa. Ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvat haittavaikutukset lisääntyvät, joten ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti annetaan antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria.			
Sulfametoksatsoli/ Trimetopriimi ²	800/160, kerta-annos	500 12h	↓20 % / ↑20 %	↔
	Sulfametoksatsolin/trimetopriimin annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen samanaikaisen ritonaviirihoiton yhteydessä.			
Psykoosilääkkeet/neuroleptit				
Klotsapiini, pimotsidi	Samanaikainen ritonaviirihoito todennäköisesti suurentaa plasman klotsapiini- ja pimotsidipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Haloperidoli, risperidoni, tioridatsiini	Antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri todennäköisesti estää CYP2D6:n toimintaa, joten sen voidaan odottaa suurentavan haloperidoli-, risperidoni- ja tioridatsiinipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti antiretroviraalisten ritonaviiriannosten kanssa.			
Lurasidoni	Ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Ketiapiini	Ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinin konsentraatio voi nousta. Ritonaviirin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä (ks. kohta 4.3).			
β2-salpaajat (pitkävaikutteiset)				
Salmeteroli	Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten voimakasta nousua salmeterolin plasmapitoisuudessa on odotettavissa. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä ei suositella.			
Kalsiumkanavan salpaajat				
Amlodipiini, diltiatseemi, nifedipiini	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa kalsiuminestäjien pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seurantaa suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Endoteeli antagonistit				
Bosentaani	Bosentaanin C _{max} ja AUC saattavat suurentua, kun sitä käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa.			
Riosiguaatti	Seerumipitoisuudet saattavat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n ja P-glykoproteiinin eston vuoksi. Riosiguaatin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 ja lisätietoja riosiguaatin valmisteyhteenvedosta).			
Ergotalkaloidit				
Dihydroergotamiini, ergonoviini,	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa ergotalkaloiden pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			

ergotamiini, metyyliergonoviini				
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet				
Sisapridi	Ritonaviirin samanaikainen käyttö todennäköisesti suurentaa sisapridin pitoisuuksia plasmassa, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Virusspesifiset HCV-lääkkeet				
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena. Glekapreviirin/pibrentasviirin ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.			
HCV-proteasain estäjät				
Simepreviiri	200 kerran päivässä	100 12h	↑7,2-kertainen	↑4,7-kertainen
	Ritonaviiri nostaa simepreviirin plasmapitoisuutta CYP3A4:n eston välityksellä. Ritonaviirin ja simepreviirin yhteiskäyttöä ei suositella.			
HMG CoA-reduktaasin estäjät				
Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini	Suurelta osin CYP3A-metaboliasta riippuvaisten HMG-CoA- reduktaasin estäjien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuden plasmassa odotetaan suurenevan voimakkaasti, kun näitä aineita annetaan samanaikaisesti antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin kanssa. Koska suuret lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, esim. rbdomyolyyasia, näiden lääkevalmisteiden ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin metabolia riippuu vähemmän CYP3A- entsyymistä. Vaikka rosuvastatiinin eliminaatio ei ole riippuvainen CYP3A:sta, suurentuneista rosuvastatiini- pitoisuuksista on raportoitu, kun sitä on käytetty yhtäaikaaisesti ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvillä, mutta se saattaa johtua kuljettajaproteiinin inhibitiosta. Kun atorvastatiinia tai rosuvastatiinia annetaan samanaikaisesti farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävän ritonaviirin kanssa, pienempiä mahdollisia annoksia tulee antaa. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei riipu CYP3A-entsyymistä, eikä niillä odoteta olevan yhteisvaikutuksia ritonaviirin kanssa. Jos hoito HMG-CoA-reduktaasin estäjällä on aiheellista, suositellaan käytettäväksi pravastatiinia tai fluvastatiinia.			
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet				
Etinyyliestradioli	50 µg, kerta-annos	500 12h	↓ 40 %	↓ 32 %
	Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten estemenetelmien tai muiden ei-hormonaalisten ehkäisy menetelmien käyttöä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävää ritonaviiria. Ritonaviiri todennäköisesti muuttaa vuotoprofiilia ja heikentää estradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.4).			
Immunosuppressantit				
Siklosporiini, takrolimuusi, everolimuusi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa siklosporiinin, takrolimuusin ja everolimuusin pitoisuuksia plasmassa. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Lipidejä muuntavat lääkeaineet				
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. Norvirin ja			

	lomitapidin käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3).			
Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät				
Avanafili	50, kerta-annos	600 12h	↑ 13-kertainen	↑ 2,4-kertainen
	Avanafiliin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Sildenafilfiili	100, kerta-annos	500 12h	↑ 11-kertainen	↑ 4-kertainen
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja erektiohäiriön hoitoon käytettävän sildenafilfiilin yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta, eikä 48 tunnin sisällä otettava sildenafilfiiliannos saa missään tilanteessa olla yli 25 mg (ks. myös kohta 4.4). Sildenafilfiilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , jos potilaan keuhkovaltimopaine on koholla (katso kohta 4.3).			
Tadalafiili	20, kerta-annos	200 12h	↑ 124 %	↔
	Antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja tadalafiilin (erektiohäiriön hoitoon) yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Tadalafiiliannos tulee pienentää tasolle max. 10 mg tadalafiilia 72 tunnin välein, ja haittavaikutuksia on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4). Kun tadalafiilia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulee tadalafiilin valmisteyhteenvetoon tutustua.			
Vardenafiili	5, kerta-annos	600 12h	↑ 49-kertainen	↑ 13-kertainen
	Vardenafiilin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).			
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet				
Kloratsepaami, diatsepaami, estatsolaami, fluritsepaami, suun kautta ja parenteraalisesti annettu midatsolaami	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman kloratsepaatti-, diatsepaami-, estatsolaami ja fluritsepaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Midatsolaami metaboloituu suurella määrällä CYP3A4:n kautta. Sen käyttäminen samanaikaisesti ritonaviirin kanssa saattaa suurentaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Ritonaviirin ja bentsodiatsepiinien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Muita CYP3A4-estäjiä koskevien tietojen pohjalta voidaan olettaa, että suun kautta otetun midatsolaamin pitoisuudet suurenevat merkitsevästi. Tästä syystä ritonaviiria ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta annetun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Ritonaviirin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Parenteraalisen midatsolaamin ja muiden proteaasinäestäjien samanaikaisesta käytöstä saadut tiedot viittaavat siihen, että plasman midatsolaamipitoisuudet saattavat suurentua 3–4-kertaisiksi. Ritonaviiria saadaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.			
Triatsolaami	0,125, kerta-annos	200, 4 annosta	↑ > 20-kertainen	↑ 87 %
	Samanaikainen ritonaviirin käyttö todennäköisesti suurentaa plasman triatsolaamipitoisuuksia, joten tämä yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).			
Petidiini	50, kerta-annos suun kautta	500 12h	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidiinimetaboliitti			↑ 47 %	↑ 87 %

	Petidiinin ja ritonaviirin yhteiskäyttö on vasta-aiheista , sillä norpetidiinimetaboliitin pitoisuudet nousevat. Norpetidiinillä on sekä analgeettista että keskushermostoa stimuloivaa vaikutusta. Norpetidiinipitoisuuksien nousu saattaa suurentaa keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten (esim. kouristusten) riskiä, ks. kohta 4.3.			
Alpratsolaami	1, kerta-annos	200 12h, 2 vrk	↑ 2,5-kertainen	↔
		500 12h, 10 vrk	↓ 12 %	↓ 16 %
	Ritonaviirin käytön aloittaminen estä alpratsolaamin metaboliaa. Kun ritonaviiria oli käytetty 10 vuorokauden ajan, ei estovaikutuksia todettu. Varovaisuutta on noudatettava alpratsolaamin ja antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin yhteiskäytön ensimmäisinä päivinä ennen kuin alpratsolaamin metabolian induktiovaikutus kehittyy.			
Buspironi	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman buspironipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos buspironia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Unilääkkeet				
Tsolpideemi	5	200, 4 annosta	↑ 28 %	↑ 22 %
	Tsolpideemia ja ritonaviiria voidaan käyttää samanaikaisesti, mutta potilasta on seurattava huolellisesti liiallisen sedaation varalta.			
Nikotiiniriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkkeet				
Bupropioni	150	100 12h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 12h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Bupropioni metabolisoituu ensisijaisesti CYP2B6:n kautta. Vähentyneet bupropionitasot ovat odotettavissa, kun sitä käytetään yhdessä toistuvien ritonaviiriannosten kanssa. Tämän vaikutuksen on ajateltu johtuvan bupropionin metabolian induktiosta. Koska ritonaviirin on osoitettu myös estävän CYP2B6:ta <i>in vitro</i> , bupropionin suositeltuja annoksia ei tulisi suurentaa. Päinvastoin kuin pitkäkestoisesti annetun ritonaviirin, bupropionin ja lyhytkestoisesti annetun pienten ritonaviiriannosten (200 mg kaksi kertaa päivässä kahden päivän ajan) välillä ei havaittu merkittävää yhteisvaikutusta. Tämä antaa viitteitä siitä, että bupropionin pitoisuuden aleneminen alkaa vasta useita päiviä yhtäaikaisesti annetun ritonaviirin aloituksen jälkeen.			
Steroidit				
Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni				
	Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (edellä mainitussa tutkimuksessa plasman kortisolipitoisuuksien todettiin pienentyneen 86 %), on raportoitu potilailla, jotka saivat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Samankaltaiset vaikutukset ovat mahdollisia myös muiden CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin ja triamsinolonin, käytön yhteydessä. Siksi antiretroviraalisena aineena tai farmakokinetiikan tehostajana käytettävän ritonaviirin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan			

	tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa.			
Deksametasoni	Farmakokinetiikan tehostajana tai antiretroviraalisena aineena käytettävä ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, joten se todennäköisesti suurentaa plasman deksametasonipitoisuuksia. Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.			
Prednisoloni	20	200 12h	↑ 28 %	↑ 9 %
	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellista seuranta suositellaan, jos prednisolonia käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. Prednisoloni metaboliitin AUC-arvo suureni 37 % 4 päivän ja 28 % 14 päivän ritonaviiriannon aikana.			
Kilpirauhashormoni-korvaushoito				
Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokksiinin välillä. Levotyrokksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan ritonaviirihoiton aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.			
	ND: Ei määritetty 1. Perustuu rinnakkaisryhmillä tehtyihin vertailuihin. 2. Sulfametoksatsolia annettiin samanaikaisesti trimetopriimin kanssa.			

Sydämeen kohdistuvia vaikutuksia ja neurologisia vaikutuksia on ilmoitettu silloin, kun ritonaviiria on käytetty samanaikaisesti disopyramidin, meksiletiinin tai nefatsodonin kanssa. Lääkeyhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Yllä lueteltujen yhteisvaikutusten lisäksi on syytä muistaa, että koska ritonaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, samanaikaisesti käytettävien muiden lääkeaineiden syrjäyttäminen proteiiniinsitoutumiskohdasta saattaa voimistaa terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Tärkeitä tietoja lääkeyhteisvaikutuksista, kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, löytyy myös samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien valmisteyhteenvedoista.

Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat: Protonipumpun estäjät ja H₂-reseptorin salpaajat (esim. omepratsoli ja ranitidiini) voivat pienentää samanaikaisesti käytettävien proteaasineistäjien pitoisuuksia elimistössä. Tarkemmat tiedot haponeritystä vähentävien lääkkeiden vaikutuksista löytyvät samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän valmisteyhteenvedosta. Ritonaviirilla tehostettavilla proteaasineistäjillä (lopinaviiri/ritonaviiri, atatsanaviiri) tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa omepratsolin ja ranitidiinin ei todettu vaikuttavan merkittävässä määrin ritonaviirin tehoon näiden lääkkeiden farmakokinetiikan tehostajana, vaikka altistus muuttuikin hieman (noin 6–18%).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

Raskaus

Suuri määrä naisia on altistunut ritonaviirille raskauden aikana (6100 elävänä syntynyttä lasta). Näistä lapsista 2800 altistui ritonaviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Tiedot on saatu pääasiassa tapauksista, joissa ritonaviiria käytettiin yhdistelmähoidon osana eli terapeuttisia annoksia pienempinä annoksina muiden proteaasineistäjien farmakokinetiikan tehostamiseen. Näiden tietojen perusteella ritonaviiri ei lisää synnynäisten vaurioiden määrää verrattuna väestöseurannassa todettuihin lukuihin. Eläinkokeissa on osoitettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Ritonavir Accord -valmistetta voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Ritonaviiri vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Sen vuoksi pitäisi käyttää vaihtoehtoista, tehokasta ja turvallista ehkäisy menetelmää hoidon aikana.

Imetys

Vähäisten julkaistujen tietojen perusteella ritonaviiri erittyy äidinmaitoon.

Ritonaviirin vaikutuksista rintaruokituille lapselle tai vaikutuksesta maidontuotantoon ei ole olemassa tietoja. 1) HIV:n tartuntariskin (HIV-negatiivisilla imeväsillä), 2) virusresistenssin kehittymisen mahdollisuuden (HIV-positiivisilla imeväsillä) ja 3) imeväiseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten mahdollisuuksien takia HIV-tartunnan saaneiden äitien ei tule imettää lapsiaan, jos he käyttävät Ritonavir Accord -valmistetta.

Hedelmällisyys

Ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu ritonaviirin aiheuttavan lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Huimaus on tiedossa oleva haittavaikutus, joka on otettava huomioon liikenteessä ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Kun ritonaviiria käytetään farmakokinetiikan tehostajana, hoitoon liittyvät haittavaikutukset riippuvat siitä, mitä proteaasineestäjää käytetään. Tietoja haittavaikutuksista, ks. kyseisen proteaasineestäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleet haittavaikutukset ja myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kokemus aikuisilla potilailla

Yleisimmän raportoitu haittavaikutukset potilailla, jotka saivat ritonaviiria yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa, olivat maha-suolikanavaan liittyviä (mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu (ylä- ja alavatsa)), neurologisia häiriötä (mukaan lukien parestesia ja suun parestesia) sekä väsymys tai heikkous.

Haittavaikutusten taulukko

Seuraavia keskivaikkeitä tai vaikeita haittavaikutuksia, joilla on mahdollinen tai todennäköinen yhteys ritonaviiriin, on ilmoitettu. Kunkin luokan haittavaikutukset esitetään vakavuuden suhteen alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tapahtumat, joiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu tuntematon, havaittiin markkinoilletulon jälkeisessä turvallisuusseurannassa.

Kliinisisä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen aikuispotilailla todetut haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleiset Melko harvinaiset	Valkosolun määrän pieneminen, hemoglobiinipitoisuuden pieneminen, neutrofiilimäärän pieneminen, eosinofiilimäärän suureneminen, trombosytopenia Neutrofiilimäärän suureneminen
Immuunijärjestelmä	Yleiset Harvinaiset	Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma ja kasvojen turvotus Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, kihti, turvotus ja perifeerinen turvotus, nestehukka (yleensä maha-suolikanavan oireiden yhteydessä) Diabetes mellitus Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleiset Yleiset	Dysgeusia, suun ja ääreisosien parestesia, päänsärky, heitehuimaus, perifeerinen neuropatia Unettomuus, ahdistuneisuus, sekavuustila, tarkkaavaisuuden häiriö, synkopee, kouristuskohtaus
Silmät	Yleiset	Näön hämärtyminen
Sydän	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleiset	Kohonnut verenpaine, hypotensio mukaan lukien ortostaattinen hypotensio, perifeerinen kylmyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleiset	Nielutulehdus, suunielun kipu, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset Yleiset	Vatsakipu (ylä- ja alavatsa), pahoinvointi, ripuli (mukaan lukien vaikea ripuli, johon liittyy elektrolyytitasapainon häiriö), oksentelu, dyspepsia Ruokahaluttomuus, ilmavaivat, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ruokatorven refluktiauti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mukaan lukien kohonnut ASAT, ALAT, GT), kohonnut veren bilirubiinipitoisuus (mukaan lukien keltaisuus)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset	Kutina, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen ja makulopapulaarinen)

	Yleiset	Akne
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	Nivelkipu ja selkäkipu
	Yleiset	Lihastulehdus, rbdomyolyysi, lihaskipu, myopatia/kohonnut kreatiinifosfokinaasi (CPK)
Munuaiset ja virtsatie	Yleiset	Lisääntynyt virtsaaminen, munuaisten toimintahäiriö (esim. oliguria, kohonnut kreatiniini)
	Melko harvinaiset	Akuutti munuaisten vajaatoiminta
	Tuntematon	Munuaiskivitauti
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Väsymys mukaan lukien astenia, punastuminen, kuumuuden tunne
	Yleiset	Kuume, painon lasku
Tutkimukset	Yleiset	Kohonnut amylaasi, vapaan ja kokonaistyroksiinin (T4) lasku
	Melko harvinaiset	Kohonnut glukoosi, kohonnut magnesium, kohonnut alkalinen fosfataasi

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Normaaliarvon ylärajaan verrattuna yli viisinkertaisia maksan transaminaasiarvoja, kliinistä hepatiittia ja keltaisuutta on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet ritonaviiria yksinään tai yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Maetaboliset parametrit

Paino, veren rasva-arvot ja verensokeri saattavat nousta antiretrovirusoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. (ks. kohta 4.4).

Pankreatiittia on havaittu ritonaviirihoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien myös potilaat, joille oli kehittynyt hypertriglyseridemia. Myös joitakin kuolemantapauksia on havaittu. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV, on riski veren kohonneeseen triglyseridipitoisuuteen sekä pankreatiittiin (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoido (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ritonaviirin turvallisuusprofiili vähintään 2-vuotiailla lapsilla on sama kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Kokemukset ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat vähäiset. Kliinisessä tutkimuksessa yksi potilas otti ritonaviiria 1 500 mg/vrk kahden päivän ajan ja ilmoitti tuntehäreistä, jotka hävisivät, kun annosta pienennettiin. Yksi munuaisten vajaatoimintatapaus ja siihen liittyvä eosinofilia on ilmoitettu.

Hoito

Eläimillä (hiiri ja rotta) havaittuja toksisuusoireita olivat aktiiviteetin lasku, ataksia, dyspnea ja vapina. Ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Lääkkeen liukoisuuden ja mahdollisen suolen seinämän läpi tapahtuvan eliminaation vuoksi voidaan yliannostuksen hoitoon mahdollisesti käyttää vatsahuuhtelua ja aktiivihäilyä. Koska ritonaviiri metaboloituu suureksi osaksi maksassa ja sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä lääkemääriä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiseen käyttöön tarkoitettu viruslääke, proteaasineistäjät ATC-koodi: J05A E03

Ritonaviiri farmakokinetiikan tehostajana

Ritonaviirin teho farmakokinetiikan tehostajana johtuu siitä, että se on voimakas CYP3A-välitteisen metabolian estäjä. Tehostusvaikutuksen voimakkuus riippuu samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän metaboliareiteistä ja vaikutuksista ritonaviirin metaboliaan. Samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän metabolian maksimaalinen estovaikutus saavutetaan yleensä ritonaviiriannoksilla, jotka vaihtelevat tasolta 100 mg vuorokaudessa tasolle 200 mg kahdesti vuorokaudessa, ja se riippuu samanaikaisesti käytettävästä proteaasineistäjästä. Lisätietoa ritonaviirin vaikutuksista samanaikaisesti käytettävän proteaasineistäjän metaboliaan, ks. kohta 4.5 sekä kyseisen proteaasineistäjän valmisteyhteenveto.

Ritonaviiri antiretroviraalisena aineena

Ritonaviiri on oraalisesti vaikuttava HIV-1- ja HIV-2-aspartyyliproteaasin peptidomimeettinen estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan gag-pol polyproteiinin

esiastetta, jolloin muodostuu sellaisia morfologialtaan epäkypsiä viruksia, jotka eivät pysty infektoimaan uusia soluja. Ritonaviirilla on selektiivinen affiniteetti HIV-proteasiin ja sillä on vain vähäinen ihmisen aspartyyliproteasia estävä vaikutus.

Ritonaviiri oli ensimmäinen proteaasimestäjä (myyntilupa myönnettiin vuonna 1996), jonka teho todistettiin kliinisiä lopputapahtumia hyödyntäneessä tutkimuksessa. Kliinisessä työssä ritonaviiria käytetään kuitenkin lähinnä muiden proteaasimestäjien farmakokinetiikan tehostajana, koska sillä on muiden lääkeaineiden metaboliaa estäviä vaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivilääkekontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 45 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausa 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurin keskimääräinen (95 % ylempään luottamusväliin sidottu) ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5,5 (7,6) annoksella 400 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Päivänä 3 mitattu ritonaviiri altistus oli noin 1,5-kertainen verrattuna annostuksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa saavutettavaan vakaan tilan altistukseen. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt ≥ 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,0–24,0 ms 12 tunnin aikana lääkkeenannon jälkeen. Suurin todettu PR-väli oli 252 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta (ks. kohta 4.4).

Resistenssi

Ritonaviiri-resistenttejä HIV-1-kantoja on muodostunut *in vitro*, ja niitä on eristetty terapeuttisia ritonaviiriannoksia saaneilta potilailta.

Ritonaviirin antiretroviraalisen vaikutuksen heikkeneminen liittyy pääosin proteaasimutaatioihin V82A/F/T/S ja I84V. Myös muiden proteaasigeenin mutaatioiden kertyminen (myös kohdissa 20, 33, 36, 46, 54, 71 ja 90) voi vaikuttaa ritonaviiri-resistenssin kehittymiseen. Yleensä ritonaviiri-resistenssiin liittyvien mutaatioiden kertyminen voi ristiresistenssin takia johtaa myös tiettyjen muiden proteaasimestäjien tehon heikkenemiseen. Spesifisiä tietoja proteaasimutaatioista, jotka heikentävät näiden lääkeaineiden aikaansaamaa vastetta, löytyy muiden proteaasimestäjien valmisteyhteenvedoista sekä virallisista päivityksistä.

Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

Ritonaviirin vaikutukset (yksinään tai muihin antiretroviraalisiin aineisiin kombinoituna) taudin biologisiin markkereihin, esim. CD4-soluarvoon ja virus-RNA:han, analysoitiin useissa tutkimuksissa HIV-1-positiivisilla potilailla. Seuraavat tutkimukset ovat niistä tärkeimmät.

Käyttö aikuisilla

Vuonna 1996 loppuun viety kontrolloitu tutkimus ritonaviirilla add-on-hoitona HIV-1-positiivisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet perusteellista nukleosidianalogihoitoa ja joilla lähtötason CD4-soluarvo oli ≤ 100 solua/ μ l, osoitti, että kuolleisuus ja AIDSiin liittyvät tapahtumat vähenivät. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 16 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä -0,79 log₁₀ (maksimaalinen keskimääräinen lasku oli 1,29 log₁₀) ja kontrolliryhmässä -0,01 log₁₀. Tässä tutkimuksessa yleisimmin käytetyt nukleosidit olivat tsidovudiini, stavudiini, didanosiiini ja tsalsitabiini.

Vuonna 1996 loppuun viedyssä tutkimuksessa, johon kuului HIV-1-infektion varhaisemmassa vaiheessa olevia potilaita (CD4 200–500 solua/ μ l), jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, ritonaviiri tsidovudiiniin kombinoituna tai yksinään vähensi viruskuormaa plasmassa ja suurensi CD4-arvoa. Keskimääräinen muutos lähtötasosta 48 viikon aikana HIV-RNA:ssa oli ritonaviiriryhmässä $-0,88 \log_{10}$, ritonaviiri + tsidovudiiniryhmässä $-0,66 \log_{10}$ ja tsidovudiiniryhmässä $-0,42 \log_{10}$.

Ritonaviirihoiton jatkamista tulee punnita viruskuorman perusteella resistenssimahdollisuuden vuoksi, kuten on kuvattu kohdassa 4.1.

Käyttö lapsilla

Vuonna 1998 loppuun viedyssä avoimessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin HIV-positiivisia, kliinisesti stabiileja lapsia, saatiin merkitsevä ero ($p=0.03$) määritettävissä RNA-tasoissa kolmoishoidon (ritonaviiri, tsidovudiini ja lamivudiini) eduksi 48 viikon hoidon jälkeen.

Vuonna 2003 loppuun viedyssä tutkimuksessa 50 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 4 viikkoa – 2 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä tai lamivudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein, tsidovudiinia annoksena 160 mg/m² aina 8 tunnin välein ja lamivudiinia annoksena 4 mg/kg aina 12 tunnin välein. Hoitoaikomusanalyseissä (ITT), 72%:lla potilaista plasman HIV-1 RNA-arvo oli vähentynyt ≤ 400 kopiolla/ml viikon 16 kohdalla ja 36%:lla potilaista viikon 104 kohdalla. Vaste oli samankaltainen molemmissa ritonaviiriryhmissä, eikä potilaan iällä ollut siihen vaikutusta.

Vuonna 2000 loppuun viedyssä tutkimuksessa 76 HIV-1-infektoitunutta lasta (ikä 6 kuukautta – 12 vuotta), jotka eivät olleet aiemmin saaneet proteaasineestäjiä eikä lamivudiinia ja/tai stavudiinia, saivat ritonaviiria annoksena 350 tai 450 mg/m² aina 12 tunnin välein yhdessä lamivudiinin ja stavudiinin kanssa. Hoitoaikomusanalyseissä (ITT) plasman HIV-1 RNA-arvo laski viikkoon 48 mennessä tasolle ≤ 400 kopiota/ml 50 %:lla 350 mg/m² saaneista ja 57 %:lla 450 mg/m² saaneista potilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Koska ritonaviirista ei ole olemassa parenteraalista valmistemuotoa, imeytymisastetta ja absoluuttista biologista hyötyosuutta ei ole voitu määritellä. Ritonaviirin farmakokineetiikkaa tutkittiin toistoannoksilla ei-paastoavilla, vapaaehtoisilla HIV-positiivisilla aikuisilla. Toistettuina annoksina ritonaviirin kumuloituminen on hieman vähäisempää kuin mitä kerta-annoksen perusteella voisi päätellä, mikä johtuu aikaan ja annokseen liittyvästä puhdistuman lisääntymisestä (C₁/F). Ritonaviirin minimipitoisuuden havaittiin pienenevän ajan kuluessa johtuen mahdollisesti entsyymi-induktiosta, mutta se näytti vakiintuvan kahden viikon kuluessa. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli noin neljä tuntia annoksen suurentamisesta huolimatta. Keskimääräinen munuaispuhdistuma oli alle 0,1 l/h ja pysyi lähes vakiona eri annoksilla.

Eri ritonaviiriannostuksilla todetut farmakokineettiset parametrit on esitetty seuraavassa taulukossa. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa yksittäisen 100 mg tablettiannoksen jälkeen ovat samanlaiset kuin yksittäisen 100 mg kapseliannoksen (pehmeä liivatekapseli) jälkeen, kun lääke otetaan ruokailun jälkeen.

Ritonaviiriannostus					
	100 mg kerran päivässä	100 mg kahdesti päivässä ¹	200 mg kerran päivässä	200 mg kahdesti päivässä	600 mg kahdesti päivässä
C _{max} (μg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6

C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
$AUC_{12 \text{ tai } 24}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3–5
Cl/F (l/h)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹Arvot matemaattisina keskiarvoina. Huom: ritonaviiri annettiin kaikissa taulukon vaihtoehdoissa aterian jälkeen.

Ruonan vaikutukset suun kautta otettavan valmisteen imeytymiseen

Ruoka alentaa hieman kalvopäälysteisen ritonaviiritabletin biologista hyötyosuutta. Kun annosteltiin 100 mg kalvopäälysteinen ritonaviiritabletti kohtuullisen rasvaisen (857 kcal, 31 % energiasta rasvasta) tai rasvaisen (907 kcal, 52 % energiasta rasvasta) aterian kanssa, havaittiin keskimäärin 20–23 % aleneminen ritonaviirin AUC- ja C_{\max} -arvoissa.

Jakautuminen

Ritonaviirin näennäinen jakautumistilavuus (VB/F) on noin 20–40 l yhden 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Noin 98–99 % ritonaviirista sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vakio pitoisuusalueella 1,0–100 $\mu\text{g/ml}$. Ritonaviiri sitoutuu ihmisen alfa-1-hapan glykoproteiiniin (AAG) ja seerumin albumiiniin (HSA) vastaavalla affiniteetillä.

Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa ¹⁴C-merkityn ritonaviirin jakautumisesta kudoksiin suurimmat ritonaviiripitoisuudet todettiin maksassa, lisämunuaisissa, haimassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. Rotan imusolmukkeista mitattiin kudosisuhteeksi noin 1, mikä tarkoittaa, että ritonaviiri jakautuu imukudoksiin. Ritonaviirin kulkeutuminen aivoihin on vähäistä.

Biotransformaatio

Ritonaviirin todettiin metaboloituvan suureksi osaksi maksan sytokromi-P450-järjestelmässä, pääasiassa CYP3A-isoentsyymiryhmän ja vähemmässä määrin myös CYP2D6-isoformin vaikutuksesta. Sekä eläinkokeet että *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että ritonaviiri metaboloituu pääasiassa oksidatiivisesti. Ihmisestä on löydetty neljä ritonaviirin metaboliittia. Tärkein metaboliitti on isopropyylitiatsolin oksidatiivinen metaboliitti (M-2), jolla on samantyyppinen antiviraalinen vaikutus kuin kanta-aineella. M-2:n AUC-arvo oli kuitenkin noin 3 % kanta-aineen AUC-arvosta.

Pienillä ritonaviiriannoksilla on osoitettu olevan huomattavia vaikutuksia muiden proteaasimestäjäjen (sekä muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden) farmakokinetiikkaan, ja muut proteaasimestäjät saattavat vaikuttaa ritonaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ihmisellä tehdyt tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä ritonaviirilla osoittivat, että ritonaviiri eliminoitui pääasiassa hepatobiliaarisesti; noin 86% radioaktiivisuudesta mitattiin ulosteesta. Osa tästä lienee imeytymätöntä ritonaviiria. Näissä tutkimuksissa munuaisten ei todettu olevan merkittävä ritonaviirin eliminaatiotie. Tämä tulos on yhtäpitävä eläinkokeiden tulosten kanssa.

Erityisryhmät

Naisten ja miesten AUC- ja C_{\max} -arvojen välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja. Ritonaviirin farmakokineettisillä parametreilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ruumiinpainoon eikä kehon rasvattomaan massaan. Ritonaviirin plasmapitoisuudet 50–70-vuotiailla potilailla, kun annoksena oli 100 mg yhdistettynä lopinaviiriin tai suuremmilla annoksilla ilman toista proteaasimestäjää, olivat samanlaiset kuin nuorilla aikuisilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kun ritonaviiria annettiin toistuvina annoksina terveille vapaaehtoisille (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child Pugh Class A ja B, 400 mg kahdesti vuorokaudessa), ei ritonaviiri-altistuksessa annoksen normalisoimisen jälkeen havaittu merkitsevää eroa näiden kahden ryhmän välillä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ritonaviirin farmakokineettisiä parametreja ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Ritonaviirin munuaispuhdistuma on kuitenkin häviävän pieni, joten munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole odotettavissa kokonaispuhdistuman muutoksia.

Pediatriset potilaat

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla yli 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 250–400 mg/m² kahdesti päivässä. Lapsipotilailla, jotka saivat 350–400 mg/m² ritonaviiria kahdesti päivässä, oli vastaavat ritonaviiripitoisuudet kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) oli yli 2-vuotiailla lapsipotilailla 1,5–1,7 kertaa nopeampi kuin aikuisilla.

Ritonaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametreja arvioitiin HIV-tartunnan saaneilla alle 2-vuotiailla lapsilla, joiden annostus oli 350–450 mg/m² kahdesti päivässä. Tässä tutkimuksessa ritonaviiripitoisuudet vaihtelivat huomattavasti ja olivat hieman pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat 600 mg (noin 330 mg/m²) kahdesti päivässä. Kaikissa annosryhmissä ritonaviirin oraalinen puhdistuma (CL/F/m²) pieneni iän myötä siten, että mediaaniarvot olivat alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla 9,0 l/h/m², 3–6 kuukauden ikäisillä lapsilla 7,8 l/h/m² ja 6–24 kuukauden ikäisillä lapsilla 4,4 l/h/m².

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä kroonisissa toksisuuskokeissa tärkeimmiksi kohde-elimiksi todettiin maksa, verkkokalvo, kilpirauhanen ja munuaisten. Maksamuutoksissa nähtiin hepatosellulaarisia, biliaarisia ja fagosyyttisiä elementtejä ja niihin liittyi maksa-arvojen nousua. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) hyperplasiaa ja verkkokalvon degeneraatiota on havaittu kaikissa jyrsijöillä ritonaviirilla tehdyissä kokeissa, mutta koirilla tätä ei ole havaittu. Mikroskooppitutkimus osoitti, että nämä verkkokalvomuutokset ovat sekundaarisia fosfolipidoosille. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut viitteitä lääkkeen aiheuttamista silmämuutoksista ihmisillä. Kaikki kilpirauhasen muutokset korjaantuivat lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Kliiniset humaanitutkimukset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä muutoksia kilpirauhasen toimintakokeissa. Munuaismuutoksia mukaan lukien tubulaarinen degeneraatio, krooninen tulehdus ja proteinuria havaittiin rotilla ja niiden uskotaan johtuvan lajille ominaisesta spontaanista sairaudesta. Kliinisissä tutkimuksissa ei myöskään havaittu kliinisesti merkittäviä poikkeavuuksia munuaisissa.

Rotilla sikiönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia (alkiokuolemat, sikiöiden pienikokoisuus, luutumisen viivästyminen ja sisäelinmuutokset, mm. kivesten laskeutumisen viivästyminen) todettiin pääasiassa emolle toksisella annostuksella. Kaneilla sikiönkehitykseen kohdistuvat toksiset vaikutukset (alkiokuolemat, poikuekoon pieneneminen ja sikiöiden pienikokoisuus) ilmenivät emolle toksisella annostuksella.

Ritonaviirilla ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta eikä klastogeenisuutta *in vitro*- ja *in vivo*-testisarjoissa, joihin kuului Amesin takaisinmutaatiotutkimus *S. typhimurium* ja *Escherichia coli*-bakteereilla, hiiren lymfoomatutkimus, hiiren mikrotumatesti ja kromosomiberraatiotestit ihmisen lymfosyyteillä.

Ritonaviirilla suoritetuissa pitkäaikaisissa karsinogeenisissa tutkimuksissa hiirillä ja rotilla on havaittu tuumorisoluja, jotka ovat mahdollisesti ominaisia näille lajeille, mutta tällä ei näytä olevan vaikutusta ihmisiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletti:

Kopovidoni
Sorbitaanilaureaatti (E493)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Talkki (E553b)
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 24 kuukautta
Purkkipakkaus: 3 vuotta.
Purkin avaamisen jälkeen 120 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ritonaviiritabletit on pakattu valkoiseen lapsiturvallisella polypropyleenikierrekorkilla suljettuun HDPE-purkkiin ja Alu-Alu läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:

HDPE purkkipakkaus: 30, 90 ja 120 tablettia.
Läpipainopakkaus: 30x1, 90x1 and 120x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MT nr: 34384

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 02.05.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ritonavir Accord 100 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg ritonavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter, cirka 17,1 mm långa och 9,1 mm breda och präglade med "H" på ena sidan och "R9" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ritonavir är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av HIV-1 infektion (vuxna samt barn äldre än 2 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

Ritonavir bör förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektioner.

Ritonavir filmdragerade tabletter administreras oralt och bör intagas med föda (se avsnitt 5.2). Ritonavir Accord filmdragerade tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

Dosering

Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare

Då ritonavir doseras 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 av andra proteashämmare 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 ART-erfarna patienter. 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-naiva 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 antiretroviralt (ART) tidigare behandlade patienter. Darunavir 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen kan användas hos vissa ART-erfarna patienter. Vänligen läs produktresumé 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-naiva patienter.

Pediatrisk population

Ritonavir rekommenderas för barn 2 år och äldre. För fler dosrekommendationer hänvisas till produktinformation av 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 av andra proteashämmare 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, hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Nedsatt leverfunktion: Ritonavir ska inte ges som en 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 dekomensation, bör försiktighet iakttagas 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, dosering som antiretroviralt läkemedel

Vuxna

Den rekommenderade dosen för Ritonavir Accord filmdragerad tablett är 600 mg (6 tabletter) peroralt två gånger dagligen (totalt 1200 mg per dag).

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 av 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.

Pediatrik population (från 2 år och äldre)

Den rekommenderade doseringen av ritonavir till barn är 350 mg/m² peroralt två gånger dagligen och skall inte överstiga 600 mg två gånger dagligen. Behandlingen med Ritonavir påbörjas med 250 mg/m² och ökas med 2 till 3 dagars intervall med 50 mg/m² två gånger dagligen. (Andra läkemedelsformer/styrkor kan vara mer lämpliga för administrering till denna population.)

För äldre barn kan det vara lämpligt att ersätta oral lösning med tabletter vid underhållsdosering.

Omvandling av dos från pulver till oral suspension till tabletter för barn:

Pulver till oral suspension dosering	Tablett dosering
176 mg (17,6 ml) två gånger dagligen	200 mg på morgonen, 200 mg på kvällen
262,5 mg (26,4 ml) två gånger dagligen	300 mg på morgonen, 300 mg på kvällen
350 mg (35,0 ml) två gånger dagligen	400 mg på morgonen, 300 mg på kvällen
438 mg (43,8 ml) två gånger dagligen	500 mg på morgonen, 400 mg på kvällen
526 mg (52,6 ml) två gånger dagligen	500 mg på morgonen, 500 mg på kvällen

Ritonavir rekommenderas inte till barn under 2 år beroende på brist på 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 data för dessa patientgrupper, varför exakta dosrekommendationer inte kan ges. Renal clearance av ritonavir är försumbar; därför är en sänkning av total clearance inte förväntad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom ritonavir är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att signifikanta mängder ritonavir avlägsnas med hemodialys eller peritonealdialys.

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

Pediatrik 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.

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 av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel till patienter med dekompenenserad 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 annat 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):

Läkemedelsklass	Läkemedel inom klass	Orsak
Ökad eller minskad nivå av samtidigt administrerade läkemedel		
α 1-Adrenoreceptor-antagonister	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin, vilket kan leda till allvarlig hypotension (se avsnitt 4.5)
Analgetika	Petidin, piroxikam, propoxyfen	Ökade plasmakoncentrationer av norpetidin, piroxikam and propoxyfen. Ökar därmed risken för allvarlig andningsdepression eller hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av dessa medel.
Kärlvidgande medel	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 tumörllyssyndrom vid insättning av dos 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 arytmier 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).
Giktmedel	Kolkicin	Risk för allvarliga och/eller livshotande

		reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/ eller leverfunktion se avsnitt 4.4 och 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Ökar därmed risken för allvarliga arytmier av dessa medel.
Antibiotika mot mykobakterier	Rifabutin	Samtidig användning av ritonavir (500 mg två gånger dagligen) doserat som ett 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 en farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare med rifabutin är beskrivna i avsnitt 4.5.
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	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Ökar därmed risken för allvarlig arytmier med 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).
Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt 4.5).
PDE5-hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Sildenafil	Kontraindicerad då den enbart används för patienter med pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökar plasmakoncentrationerna av sildenafil och ökar därmed risken för sildenafilassocierade biverkningar (vilka inkluderar hypotension och synkope). Se

	Vardenafil	avsnitt 4.4 och 4.5 för samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion. Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Lugnande medel	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt midazolam och triazolam. Därmed ökar 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	(Traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) beroende på risken av 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 farmakokinetisk förstärkare med andra proteashämmare, bör samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant till den speciella proteashämmaren övervägas och därför bör produktresumén för den speciella proteashämmaren läsas.

Ritonavir doserat som antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Noggrann 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 annat samtidigt administrerat läkemedel. Allvarlig och ihållande kräkning och/eller diarré i samband med användning av ritonavir kan också påverka njurfunktionen. Det är tillrådligt att övervaka njurfunktionen hos patienter med försämrad njurfunktion.

Hemofil

Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka 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 blödarsjuka skall därför göras uppmärksamma på risken av ökad blödningsbenägenhet.

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 viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och

glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symptom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas- eller amylasvärden), vilka tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symptom bör utvärderas och Ritonavir Accord-behandlingen 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 CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

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

Leversjukdom

Ritonavir skall inte ges till patienter med dekompenenserad leversjukdom (se avsnitt 4.2). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa medicinska preparat.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas.

Njursjukdom

Då renalt clearance av ritonavir är obetydligt, förväntas ej totalt clearance sjunka vid njurinsufficiens (se även avsnitt 4.2).

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

Osteonekros

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

Förlängning i PR intervallet

Ritonavir har visat sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar av PR intervallet hos 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 Accord ska användas med

försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med andra läkemedel

Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel

Följande varningar och försiktigheter skall övervägas då ritonavir används som ett antiretroviralt medel. När ritonavir används som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vid nivåerna 100 mg och 200 mg kan det inte antagas att följande varningar och försiktighetsmått gäller. När ritonavir används som en farmakokinetisk förstärkare bör samtliga detaljer gällande varning och försiktighet som är relevant till den speciella proteashämmaren övervägas och därför bör produktresumén, avsnitt 4.4, för den speciella proteashämmaren läsas för att utvärdera ifall informationen nedan är aktuell.

PDE5 hämmare

Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunction till patienter som behandlas med 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 (PAH) (se avsnitt 4.3).

HMG-CoA reductashämmare

HMG-CoA reductashämmarna 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 iaktas 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. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Då den ges tillsammans med ritonavir doserad 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 förväntas inte med ritonavir. När den används tillsammans med Ritonavir Accord, bör lägsta möjliga dos av atorvastatin administreras. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Kolkicin

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka CYP3A-hämmare såsom ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Digoxin

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

Till patienter, som redan använder 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 använder ritonavir när digoxin introduceras, skall digoxin introduceras försiktigare än normalt. Digoxinnivåer skall monitoreras oftare än normalt under denna period, dosjusteringar utföras om så är nödvändigt, baserade på kliniska, elektrokardiografiska resultat och på digoxinnivåerna.

Etinylestradiol

Eftersom ritonavir även vid terapeutiska eller låga doser kan minska effekten av samtidigt administrerade östrogenbaserade orala preventivmedel 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 nyttan 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 singel-dos interaktionsstudier på friska frivilliga (se avsnitt 4.5).

Rivaroxaban

Det rekommenderas inte att använda ritonavir hos 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, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med ritonavir undvikas. Om nyttan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering 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 doserad 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. Läs även produktresumén för den specifika bostrade proteashämmaren.

Saquinavir

Ritonavirdoser överstigande 100 mg två gånger dagligen bör inte användas. Högre doser av ritonavir har visat sig vara associerade med ett ökat antal biverkningar. Samtidig administrering av saquinavir

och ritonavir har lett till allvarliga biverkningar, huvudsakligen diabetisk ketoacidosis och leverstörningar, speciellt 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 läkemedel ges tillsammans (se avsnitt 4.5).

Tipranavir

Samtidig administrering av tipranavir med 200 mg ritonavir har associerats med rapporter av klinisk hepatit och dekompenation av levern inklusive några dödsfall. Extra övervakning skall ske hos patienter med kronisk hepatit B eller hepatit C-infektion, eftersom dessa patienter löper större risk att få 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 blivit utvärderats kliniskt. Användningen av högre doser ritonavir kan förändra säkerhetsprofilen av kombinationen och rekommenderas därmed 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 därmed inte. Endast vid samtidig administrering av atazanavir med ritonavir kan en dosökning till 200 mg en gång dagligen övervägas vid behandling med efavirenz under noggrann klinisk monitorering. Läs produktresumén för Reyataz för mer detaljer.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare eller som ett antiretroviralt läkemedel

Ritonavir har en hög affinitet till flera cytokrom P450 (CYP)-isoformer och kan hämma oxidation i följande rangordning: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administrering av Ritonavir Accord 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-gp aktivitet kan minska med tiden. (t ex digoxin och fexofenadin – se tabell nedan 'Ritonavireffekter på Icke- antiretrovirala läkemedel'). Ritonavir kan inducera glukuronidering och oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 ökar därmed biotransformeringen av vissa läkemedel som metaboliseras på detta sätt och kan därmed resultera i minskad exponering för dessa läkemedel, vilket kan minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

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

Läkemedel som påverkar ritonavirnivåer

Serumnivåer av ritonavir kan reduceras vid samtidig användning av naturläkemedel innehållande

johannesört (*Hypericum perforatum*). Detta beror på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer. 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 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 är listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Läkemedelsinteraktioner – ritonavir med proteashämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av ritonavir (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q12h	100 q12h	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5-faldig
Ritonavir ökar amprenavirs serumnivåer beroende på en inhibering av CYP3A4. Kliniska studier bekräftar säkerhet och effekt av 600 mg amprenavir två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för amprenavir.					
Atazanavir	300 q24h	100 q24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2-faldig	↑ 11-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 mer information hänvisas läkare till produktresumén för atazanavir.					
Darunavir	600, singeldos	100 q12h	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. Ritonavir doser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte studerats med darunavir. För ytterligare information hänvisas till produktresumén för darunavir.					
Fosamprenavir	700 q12h	100 q12h	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 få 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 mer information hänvisas läkare till produktresumén för fosamprenavir.					
Indinavir	800 q12h	100 q12h	Indinavir ³ Ritonavir	↑ 178% ↑ 72%	ND ND

400 q12h	400 q12h	Indinavir ³	↔	↑ 4-faldig
----------	----------	------------------------	---	------------

		Ritonavir	↔	↔
--	--	-----------	---	---

Ritonavir ökar serumnivåerna av indinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende för effekt och säkerhet, är inte säkerställda. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen. Vid de fall då man ger ritonavir (100 mg två gånger dagligen) tillsammans med indinavir (800 mg två gånger dagligen) krävs försiktighet då risken för nefrolitiasis kan vara förhöjd.

Nelfinavir	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavir	↑ 20 till 39%	ND
	750, singeldos	500 q12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	ND ↔

Ritonavir ökar serumnivåerna av nelfinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Lämpliga doser för denna kombination, med avseende för effekt och säkerhet har inte blivit säkerställd. Minimal fördel av ritonavir-medierad farmakokinetisk förstärkning nås med doser högre än 100 mg två gånger dagligen.

Saquinavir	1000 q12h	100 q12h	Saquinavir ₄	↑15-faldig ↔	↑5-faldig ↔
	400 q12h	400 q12h	Ritonavir Saquinavir ₄ Ritonavir	↑17-faldig ↔	ND ↔

Ritonavir ökar serumnivåerna av sakvinavir som ett resultat av CYP3A4 inhibering. Sakvinavir skall endast ges tillsammans med ritonavir. Ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen ger en systemisk exponering av sakvinavir över 24 timmar liknande den eller högre som fås med sakvinavir 1200 mg tre gånger dagligen utan ritonavir.

I en klinisk studie som undersökte interaktion mellan rifampicin 600 mg en gång dagligen och sakvinavir 1000 mg tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen hos friska frivilliga, sågs allvarlig 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 den höga risken för levertoxicitet, ska sakvinavir/ritonavir inte ges tillsammans med rifampicin.

För mer information hänvisas till produktresumén för saquinavir.

Tipranavir	500 q12h	200 q12h	Tipranavir Ritonavir	↑11-faldig ↓40%	↑29-faldig ND
------------	----------	----------	-------------------------	--------------------	------------------

Ritonavir ökar serumnivåerna av tipranavir på grund av en hämning på CYP3A. Tipranavir måste ges med låga doser av ritonavir för att försäkra sig om den terapeutiska effekten. Ritonavirdoser lägre än 200 mg två gånger dagligen skall inte användas tillsammans med tipranavir då de kan riskera effekten av kombinationen. För mer information hänvisas läkare till produktresumén för tipranavir.

ND: Ej bekrätat.

1. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 1200 mg amprenavir två gånger dagligen.
2. Baserat på en jämförande korsstudie med enbart 400 mg atazanavir en gång 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.

Läkemedelsinteraktioner – ritonavir med antiretroviralt läkemedel, andra än proteas hämmare

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir (mg)	Utvärderat läkemedel	AUC	C _{min}
Didanosin	200 q12h	600 q12h 2 h senare	Didanosin	↓13 %	↔
Eftersom ritonavir rekommenderas att intagas med föda och didanosin ska tas fastande, skall administrering separeras med 2,5 tim. Dosändring bör inte vara nödvändig.					
Delavirdin	400 q8h	600 q12h	Delavirdin 1	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑75%
Vid jämförelse av historiska data, verkar inte farmakokinetiken för delavirdin påverkas av ritonavir. En dosreducering för ritonavir kan övervägas då den används i kombination med delavirdin.					
Efavirenz	600 q24h	500 q12h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
En högre frekvens av biverkningar (t ex yrsel, illamående, parestesi) och avvikelser i laboratorievärden (förhöjda leverenzymen) har observerats då efavirenz administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel.					
Maravirok	100 q12h	100 q12h	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 hänvisas till produktresumén för maravirok.					
Nevirapin	200 q12h	600 q12h	Nevirapin 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 singeldos	100 q12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Samtidig administrering av ritonavir och raltegravir resulterar i mindre sänkning av raltegravir nivåerna.					
Zidovudin	200 q8h	300 q6h	Zidovudin	↓ 25%	ND
Ritonavir kan inducera glukuronideringen av zidovudin, vilket kan resultera i milt sänkta nivåer av zidovudin. Dosalternering bör inte vara nödvändig.					
ND: Ej bekräftat					
1. Baserat på parallell gruppjämförelse.					

Ritonavirs effekter på icke-antiretrovirala läkemedel som administreras samtidigt

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos av samtidigt administrerat läkemedel (mg)	Dos av Ritonavir (mg)	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels AUC	Effekt på samtidigt administrerat läkemedels 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 ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och som ett resultat förväntas den 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).			
Analgetika				
Buprenorfin	16 q24h	100 q12h	↑57%	↑ 77%

Norbuprenorfin Glukuronidmetaboliter			↑33% ↔	↑108% ↔	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 troligen inte nödvändig då dessa ges tillsammans. Då ritonavir används i kombination med andra proteashämmare och buprenorfin bör doseringsanvisning i produktresumén läsas för den proteashämmare som ges samtidigt.
Petidin, piroxikam, propoxyfen Fentanyl					Ritonavir som administreras samtidigt höjer troligen plasmakoncentrationerna av norpetidin, piroxicam, och propoxyfen och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar 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, singeldos	500 q12h	↓36%	↓38%	Ökade metadondoser kan vara nödvändigt vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare beroende på induktion av glukuronidering. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandling.
Morfin					Morfinnivåer kan minska beroende på induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.
Kärlvidgande medel					
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).
Digoxin	0,5 singel IV-dos	300 q12h, 3 dagar	↑ 86%	ND	
	0,4 singel oral dos	200 q12h, 13 dagar	↑ 22%	↔	Denna interaktion kan bero på en modifiering av P-glykoprotein medierad digoxin efflux av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Förhöjda digoxinnivåer som ses hos patienter som ges ritonavir kan minska med tiden då induktion utvecklas (se avsnitt 4.4).
Astmamedel					
Teofyllin ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓43%	↓32%	En ökad dos av teofyllin kan krävas vid samtidig administrering med ritonavir,

beroende på CYP1A2 induktion.

Cancerläkemedel och kinashämmare				
Afatinib	20 mg, enkeldos	200 q12h/1h innan	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkeldos	200 q12h/samtidigt	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkeldos	200 q12h/6h efter	↑ 11%	↑ 5%
Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av bröstcancerresistensprotein (BCRP) och akut hämning av P-gp, orsakad av ritonavir. Graden av ökning av AUC och Cmax beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Administrering av afatinib med ritonavir ska göras med försiktighet (se produktresumén för afatinib). Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas.				
Abemaciclib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciclib och ritonavir bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska bevakas.			
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.			
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av ritonavir. Administrering av ceritinib med ritonavir ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med ceritinib ska bevakas.			
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 Kaletra 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	Serumkoncentrationen 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 bör undvikas. Om nyttan att använda ritonavir överväger riskerna 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 orsakad av ritonavir. Samtidig användning av neratinib med Ritonavir Accord är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).			
Venetoklax	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir, vilket leder till ökad risk för tumörlyssyndrom vid insättning av dos och under titreringsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som har avslutat			

titreringsfasen och står på en stadig daglig dos av venetoklax, minska venetoklaxdosen med minst 75 % vid användning tillsammans med starka CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisningar).

Antikoagulantia				
Rivaroxaban	10, singeldos	600 q12h	↑153%	↑55%
Vorapaxar	Hämning av CYP3A och Pgp 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. Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaxar och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar).			
Warfarin	5, singeldos	400 q12h	↑9%	↓9%
S-Warfarin			↓33%	↔
R-Warfarin	Induktion av CYP1A2 och CYP2C9 ledde till sänkta nivåer av R-warfarin medan låg farmakokinetisk effekt märktes på S-warfarin då de administrerades tillsammans med ritonavir. Sänkta R-warfarin nivåer kan leda till sänkt antikoagulation, därför rekommenderas att antikoagulationsparametrarna övervakas då warfarin administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare.			
Antikonvulsiva				
Karbamazepin	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar 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 av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar oxidation via CYP2C9 och glukuronidering och förväntas som ett resultat sänka plasmakoncentrationer av antikonvulsiva. Noggrann övervakning av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då dessa läkemedel administreras tillsammans med ritonavir. Fenytoin kan sänka serumnivåer av ritonavir.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir doserat som ett 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, singel oraldos	500 q12h	↑145%	↑22%
	AUC och C _{max} av 2-hydroxymetaboliten reducerades 15 respektive 67%. Dosreducering av desipramin rekommenderas vid samtidig administrering med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel.			
Trazodon	50, singeldos	200 q12h	↑2,4-faldig	↑34%
	En ökad frekvens av trazodon-relaterade biverkningar sågs när det administrerades samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Om trazodon administreras samtidigt med ritonavir, skall kombinationen användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för 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 (hämmning av CYP3A4 och P-gp), 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-glykoproteinmedierad fexofenadin efflux då den doseras som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin. Ökade fexofenadinnivåer kan minska över tiden då induktion utvecklas.

Loratadin Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av loratadin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när loratadin ges samtidigt med ritonavir.

Antibiotikum

Fusidinsyra Ritonavir som administreras samtidigt ökar troligen plasmakoncentrationerna av både fusidinsyra och ritonavir och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).

Rifabutin ¹	150 dagligen	500 q12h	↑4-faldig	↑2,5-faldig
25-O-desacetyl rifabutin metabolit			↑38-faldig	↑16-faldig

Beroende på en kraftigt förhöjd rifabutin AUC så är samtidig administrering av rifabutin och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3). Sänkning av rifabutin dosen till 150 mg 3 gånger per vecka kan vara lämpligt för vissa proteashämmare när de administreras samtidigt med ritonavir som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt skall läsas för exakta rekommendationer. Hänsyn skall tas till generella 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 av ritonavir (600 mg två gånger dagligen) administreras tillsammans med rifampicin är den förstärkta inducerade effekten av rifampicin (vid sidan av den som ritonavir själv ger) liten och har troligen inte någon klinisk relevant effekt på ritonavirnivåer vid högdos ritonavir. Effekten av ritonavir på rifampicin är inte känd.

Vorikonazol	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%

Samtidig användning av ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel tillsammans med vorikonazol är **kontraindicerat** beroende på en sänkning i vorikonazolkoncentrationer (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av vorikonazol och ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare skall undvikas, såvida inte nytta med vorikonazol överväger riskerna för patienten.

Atovakon Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inducerar glukuronidering som förväntas reducera plasmakoncentrationerna av atovakon. Noggrann monitorering av serumnivåerna eller terapeutiska effekter rekommenderas då atovakon administreras samtidigt med ritonavir.

Bedakilin Det finns inga tillgängliga interaktionsstudier med enbart ritonavir. I en interaktionsstudie med singeldos bedakilin och flerdos lopinavir/ritonavir 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 lektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och bedakilins produktresumé).

Klaritromycin	500 q12h	200 q8h	↑77%	↑31%
14-OH klaritromycin-metabolit			↓100%	↓99%

Beroende på det stora terapeutiska fönstret av klaritromycin bör ingen dosreducering vara nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Klaritromycin doser större än 1 g per dag ska inte administreras samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. För patienter med njursvikt bör en dosreducering av klaritromycin övervägas: för patienter med kreatinin clearance 30 till 60 ml/min skall dosen reduceras med 50%, för patienter med kreatinin clearance mindre än 30 ml/min skall dosen reduceras 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 delamanid och 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 risk för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).

Erytromycin, itrakonazol
Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A4 och förväntas öka plasmakoncentrationer av erytromycin och itrakonazol. Noggrann monitorering av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itrakonazol ges tillsammans med ritonavir.

Ketokonazol	200 dagligen	500q12h	↑3,4-faldig	↑55%
--------------------	--------------	---------	-------------	------

Ritonavir inhiberar CYP3A-medierad metabolism av ketokonazol. Beroende på en ökad frekvens av gastrointestinala och lever biverkningar, bör en dossänkning av ketokonazol övervägas när den ges samtidigt med ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel.

Sulfametoxazol / Trimetoprim²	800/160, singeldos	500q12h	↓20% / ↑20%	↔
---	--------------------	---------	----------------	---

Dosändring av sulfametoxazole/trimetoprim under pågående ritonavirbehandling är inte nödvändigt.

Antipsykotika/Neuroleptika

Clozapin, pimozid	Samtidig administrering med ritonavir förväntas resultera i ökade plasmakoncentrationer av clozapin eller pimozid och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar troligen CYP2D6 och ökar därmed koncentrationerna av haloperidol, risperidon och tioridazin. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel ges samtidigt med ritonavir som ett antiretroviralt läkemedel (se avsnitt 4.3).
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-hämning av ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka. Samtidig administrering av ritonavir och quetiapin är kontraindicerat eftersom

quetiapinrelaterad toxicitet kan öka (se avsnitt 4.3).

β2-agonist (långverkande)

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 av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar 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-gp, orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat och ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat).

Ergotderivat

Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin Samtidig administrering av ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av ergotderivat och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).

Motilitetsstimulerande medel

Cisaprid Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i förhöjda plasmakoncentrationer av cisaprid och är därför **kontraindicerat** (se avsnitt 4.3).

HCV direktverkande antivirala medel

Glekaprevir/pibrentasvir Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av ritonavir. Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Ritanovir Accord är inte rekommenderat på grund av ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.

HCV-proteashämmare

Simeprevir 200 qd 100q12h ↑7,2-faldig ↑4,7-faldig
Ritonavir ökar plasmakoncentrationen av simeprevir på grund av CYP3A4-inhibering. Samtidig administrering av ritonavir med simeprevir rekommenderas inte.

HMG Co-A Reduktashämmare

Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin HMG-CoA reductashämmare vilka är mycket beroende av CYP3A metabolism, såsom lovastatin och simvastatin, förväntas ha markant förhöjda plasmakoncentrationer då de ges samtidigt med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Eftersom ökade koncentrationer av lovastatin och simvastatin kan predisponera patienter för myopati inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel tillsammans 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. Orsaken till denna interaktion är inte känd men kan bero på en transporthämning. Vid användning tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, skall de lägsta möjliga doserna av atorvastatin eller rosuvastatin administreras. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte CYP3A-beroende, och interaktioner är inte förväntade med ritonavir. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indikerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin.

Hormonella preventivmedel

Etinylestradiol	50 µg, singeldos	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
På grund av minskade etinylestradiol-koncentrationer bör barriär- eller andra icke-hormonella preventivmetoder övervägas vid samtidig ritonaviranvändning doserat som antiretroviralt läkemedel eller farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare. Ritonavir kan förändra blödningsprofilen i livmodern och reducera effekten hos östrogenbaserade orala preventivmedel (se avsnitt 4.4).				

Immunosuppressiva

Cyclosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar 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.			
-------------------------------------	---	--	--	--

Lipidmodifierande medel

Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av ritonavir. Samtidig användning av Ritonavir Accord med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt 4.3).			
-----------	--	--	--	--

Fosfodiesteras hämmare (PDE5)

Avanafil	50, singeldos	600 q12h	↑ 13-faldig	↑ 2,4-faldig
Användning av avanafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				
Sildenafil	100, singeldos	500 q12h	↑ 11-faldig	↑ 4-faldig
Samtidig administrering av sildenafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare skall ske med försiktighet och inte i några fall skall sildenafildoser överstiga 25 mg under 48 timmar (se även avsnitt 4.4). Samtidig användning av sildenafil tillsammans med ritonavir är kontraindicerat hos patienter med lungarteriell hypertoni (se avsnitt 4.3).				
Tadalafil	20, singeldos	200 q12h	↑ 124%	↔
Samtidig användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare skall ske med försiktighet och med sänkta doser på högst 10 mg tadalafil var 72 timme samt med ökad biverkningsövervakning (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för tadalafil vid samtidig användning av tadalafil och ritonavir hos patienter med pulmonell arteriell hypertoni.				
Vardenafil	5, singeldos	600 q12h	↑ 49-faldig	↑ 13-faldig
Samtidig administrering av vardenafil med ritonavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).				

Sedrande/lugnande

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralt och parenteralt midazolam och triazolam	Samtidig administrering med ritonavir förväntas höja plasmakoncentrationerna av klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Midazolam metaboliseras i stor omfattning av CYP3A4. Samtidig administrering med ritonavir kan orsaka en stor koncentrationsökning av denna benzodiazepin. Ingen interaktionsstudie har gjorts för att undersöka samtidig administrering av ritonavir och benzodiazepiner. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas plasmakoncentrationerna av midazolam vara markant högre då midazolam ges oralt. Ritonavir ska på grund av detta inte ges samtidigt med oralt administrerat midazolam (se avsnitt 4.3) och samtidig administrering av ritonavir 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 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, speciellt om mer än en enstaka dos midazolam administreras.

Triazolam	0.125, singeldos	200, 4 doser	↑>20-faldig	↑87%
	Samtidig administrering av ritonavir resulterar troligen i ökade plasmakoncentrationer för triazolam och är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).			
Petidin	50, oral singeldos	500 q12h	↓62%	↓59%
Norpetidin metabolit			↑47%	↑87%

Användningen av petidin och ritonavir är **kontraindicerat** beroende på en ökad koncentration av en metabolit, norpetidin, vilken har både analgetisk och CNS-stimulerande aktivitet. Förhöjda norpetidin koncentrationer kan öka risken av CNS effekter (t ex kramper), se avsnitt 4.3.

Alprazolam	1, singeldos	200 q12h, 2 dagar	↑2,5-faldig	↔
		500 q12h, 10 dagar	↓12%	↓16%

Alprazolammetabolism var inhiberad efter introduktion av ritonavir. Efter ritonavir användning i 10 dagar sågs ingen inhiberande effekt av ritonavir. Försiktighet krävs under de första dagarna då alprazolam administreras tillsammans med ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare, innan induktion av alprazolammetabolism utvecklas.

Buspiron	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller som ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas höja plasmakoncentrationerna 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 tillsammans med noggrann övervakning för kraftiga sedativa effekter.

Rökavvänjningsmedel

Bupropion	150	100 q12h	↓22%	↓21%
	150	600 q12h	↓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 induktion av bupropionmetabolism. Då ritonavir också har visat sig hämma CYP2B6 in vitro så ska den rekommenderade dosen av bupropion inte överskridas. I motsats till långtidsadministrering av ritonavir så fanns det ingen märkbar interaktion med bupropion efter en kort tids administrering av låga doser av ritonavir (200 mg två gånger dagligen i 2 dagar), vilket kan tyda på att sänkningar i bupropionkoncentrationer kanske inte initieras förrän efter åtskilliga dagar efter man har påbörjat samtidig administrering med ritonavir.

Steroider

Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Kortikosteroida systemeffekter inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (kortisol plasmanivåerna noterades ha sänkts 86 % i ovannämnda studie) har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och administrerats 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 ett antiretroviralt läkemedel eller som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare och dessa glukokortikoider			
---	---	--	--	--

rekommenderas därför inte såvida inte nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dossänkning 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). Vid utsättande av glukokortikoider krävs progressiv dosreducering över en längre period.

Dexametason	Ritonavir doserat som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare eller ett antiretroviralt läkemedel inhiberar CYP3A och förväntas öka plasmakoncentrationerna av dexametason. Noggrann övervakning av den terapeutiska effekten och biverkningar rekommenderas när dexametazol administreras samtidigt med ritonavir.
Prednisolon	20 200 q12h ↑28% ↑9% Noggrann monitorering 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.

Thyreoida hormonsubstitution

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. Möjlig läkemedelsinteraktion kan inte uteslutas.

Förutom interaktionerna ovan, eftersom ritonavir är i hög grad proteinbundet, ska risken för ökade terapeutiska och toxiska effekter beroende på s.k. proteinbindningsbortträngning av samtidigt administrerade läkemedel beaktas.

Ritonavir doserad som farmakokinetisk förstärkare

Viktig information gällande läkemedelsinteraktioner då ritonavir doseras som farmakokinetisk förstärkare av andra proteashämmare finns även i produktresumén för den proteashämmaren som ges samtidigt.

Protonpumpshämmare och H₂-receptor antagonister: Protonpumpshämmare och H₂-receptor antagonister (t ex omeprazol eller ranitidin) kan minska koncentrationerna för proteashämmare som ges samtidigt. För specifik information gällande påverkan vid samtidig administrering av syrereducerande ämnen hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som ges samtidigt. Baserat på interaktionsstudier med ritonavir boosterad proteashämmare (lopinavir/ritonavir, atazanavir), så påverkar inte samtidig administrering av omeprazol eller ranitidin 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 födslar) gravida kvinnor exponerades för ritonavir under graviditet; av dessa exponerades 2 800 under den första trimestern. Dessa data refererar i huvudsak till exponeringar då ritonavir används i kombinationsterapi och inte som terapeutiska ritonavir-doser utan i lägre doser som en farmakokinetisk förstärkare till andra proteashämmare. Dessa data indikerar ingen ökning i

antal missbildningar i jämförelse med observerad förekomst i populationsbaserade övervakningssystem över missbildningar. Djurdata har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Ritonavir Accord kan användas under graviditet om det är kliniskt nödvändigt.

Ritonavir interagerar med orala preventivmedel, så att effekterna av dessa kan minska. Därför bör en alternativ, effektiv och säker preventivmedelsmetod användas under behandling.

Amning

Begränsade publicerade data visar att ritonavir finns i bröstmjolk.

Det finns ingen information om effekterna av ritonavir på det ammande spädbarnet eller om läkemedlets effekt på mjölkproduktionen. På grund av risken för (1) överföring av HIV (hos HIV-negativa spädbarn), (2) utveckling av virusresistens (hos HIV-positiva spädbarn) och (3) allvarliga biverkningar hos ett ammande barn, ska HIV-infekterade kvinnor inte amma sina spädbarn om de får Ritonavir Accord.

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 doserad som farmakokinetisk förstärkare

Biverkningar i samband med användning av ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt. För information om biverkningar hänvisas till produktresumén för den proteashämmare som administreras samtidigt.

Ritonavir doserat som ett antiretroviralt läkemedel

Biverkningar hos vuxna patienter i kliniska studier och efter marknadsföring

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar av måttlig till allvarlig intensitet med trolig eller möjligt samband till ritonavir har rapporterats. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanlig $\geq 1/10$; vanlig $\geq 1/100$ till $< 1/10$; mindre vanlig $> 1/1\ 000$ till $< 1/100$; sällsynt $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar med ”ingen känd frekvens” identifierades via uppföljning efter godkännande för försäljning.

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter

Organsystem	Frekvens	Biverkan
Blodet och lymfsystemet	Vanlig	Minskat antal leukocyter, minskat hemoglobin, minskat antal neutrofiler, ökat antal eosinofiler, trombocytopeni
	Mindre vanlig	Ökat antal neutrofiler
Immunsystemet	Vanlig	Överkänslighet, inklusive urtikaria och ansiktsödem
	Sällsynt	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Vanlig	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, gikt, ödem och perifert ödem, dehydrering (vanligtvis associerad med gastrointestinala symtom)
	Mindre vanlig	Diabetes mellitus
	Sällsynt	Hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Dysgeusi, oral och perifer paraestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
	Vanlig	Insomnia, ångest, förvirring, störd uppmärksamhet, synkope, kramper
Ögon	Vanlig	Dimsyn
Hjärtat	Mindre vanlig	Hjärtinfarkt
Blodkärll	Vanlig	Hypertoni, hypotension inkluderande ortostatisk hypotension, kalla händer och fötter
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	Faryngit, orofaryngeal smärta, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanlig	Buksmärta (övre och nedre), illamående, diarré (även svår med elektrolyttrubning), kräkning, dyspepsi
	Vanlig	Anorexi, flatulens, munsår, gastrointestinal blödning, gastroesofageal refluxsjukdom, pankreatit
Lever och gallvägar	Vanlig	Hepatit (inkluderande förhöjt ASAT, ALAT, GGT), ökat blodbilirubin (inkluderande gulsot)

Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	Klåda, utslag (inkluderande erytematösa och makulopapulära)
	Vanlig	Akne
	Sällsynt	Stevens Johnsons syndrom, Toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	Artralgi och ryggsmärta
	Vanlig	Myosit, rabdomyolos, myalgi, myopati/förhöjt CPK
Njurar och urinvägar	Vanlig	Ökad urinering, njurbesvär (t ex oliguri, förhöjt kreatinin)
	Mindre vanlig	Akut njursvikt
	Ingen känd frekvens	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanlig	Menorragi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanlig	Trötthet inkluderande asteni, hudrodnad, värmekänsla
	Vanlig	Feber, viktnedgång
Undersökningar	Vanlig	Förhöjt amylas, minskat fritt och totalt tyroxin
	Mindre vanlig	Förhöjt glukos, förhöjt magnesium, förhöjt alkaliskt fosfatas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertransaminasstegring överstigande 5 gånger den övre normalgränsen, klinisk hepatit och gulsot har förekommit hos patienter som fått 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 (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Pankreatit har observerats hos patienter vid ritonavirbehandling, inkluderande de patienter som utvecklade hypertriglyceridemi. Några fall med dödlig utgång har observerats. Patienter med avancerad HIV sjukdom kan riskera få förhöjda trilyceridnivåer samt pankreatit (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt 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 av ritonavir hos barn 2 år och äldre liknar den säkerhetsprofil som finns för 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Erfarenheten av akut överdosering av ritonavir hos människa är begränsad. En patient i en klinisk studie tog 1500 mg ritonavir per dag i två dagar och rapporterade parestesier, som försvann när dosen minskades. Ett fall av njursvikt med eosinofili har rapporterats.

Toxiska effekter på mus och råttor inkluderade 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 understödande åtgärder inklusive kontroll av vitalfunktionerna och observation av patientens kliniska status. Beroende på substansens löslighetsegenskaper och möjlighet till transintestinal elimination föreslås att överdoseringen behandlas med sköljning av magsäcken och tillförsel av aktivt kol. Eftersom ritonavir i stor utsträckning metaboliseras i levern och är högradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys framgångsrikt skulle avlägsna läkemedlet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ritonavir doserad 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 påverkan av den samtidigt administrerade proteashämmaren på ritonavirs metabolism. Maximal inhibering av metabolismen av den samtidigt administrerade proteashämmaren nås generellt med ritonavir doser på 100 mg dagligen till 200 mg två gånger dagligen och är beroende av den proteashämmaren som administreras samtidigt. För ytterligare information om effekten av ritonavir på den samtidigt administrerade proteashämmarens metabolism, se avsnitt 4.5 och hänvisa till Produktresumén för den samtidigt administrerade proteashämmaren.

Ritonavir doserat som ett 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 en selektiv affinitet för HIV-proteas och hämmar obetydligt aktiviteten av humana aspartylproteaser.

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

Effekter på Elektrokardiogram

QTcF-intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad 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 msec från baslinjen eller ett QTcF intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 msec.

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 msec. Högsta PR intervallet var 252 msec och inget andra eller tredje gradens hjärtblockad sågs (se avsnitt 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistenta isolat av HIV-1 har selekterats *in vitro* och isolerad från patienter behandlade 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 ritonavirresistensen ackumuleras, kan känsligheten för vissa andra proteashämmare minska beroende på korsresistens. Produktresumén för andra proteashämmare eller officiella kontinuerliga uppdateringar skall studeras för specifik information gällande proteasmutationer associerade med minskat svar till 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 som inkluderat 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, tidigare behandlade med nukleosidanaloger i hög utsträckning och med ett ingångsvärde på antal

CD4-celler ≤ 100 celler/ μ l, visade en reduktion i mortalitet och AIDS-definierande händelser. Den genomsnittliga förändringen från ingångsvärdet efter 16 veckor för HIV-RNA-nivåerna var -0,79

log₁₀ (maximala genomsnittliga sänkningen var 1,29 log₁₀) i ritonavirgruppen mot -0,01 log₁₀ i kontrollgruppen. De oftast använda nukleosiderna i denna studie var zidovudin, stavudin, didanosin och zalcitabin.

I en studie avslutad 1996 som rekryterade HIV-1-infekterade patienter i ett mindre avancerat stadium (CD4 200-500 celler/ µl) och utan tidigare antiretroviral terapi gav ritonavir, ensamt eller i kombination med zidovudin, minskad virusbörda i plasma och ökat antal CD4-celler. Den genomsnittliga förändringen från ingångsvärdet efter 48 veckor för HIV-RNA-nivåerna var -0,88 log₁₀ i ritonavirgruppen, mot -0,66 log₁₀ i ritonavir+zidovudingruppen och -0,42 log₁₀ i zidovudingruppen.

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

Pediatrisk användning

En öppen klinisk studie avslutad 1998 i 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 2003, fick 50 HIV-1 infekterade, proteashämmar- och lamivudin-naiva barn i åldern 4 veckor till 2 år ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med zidovudin 160 mg/m² var 8:e timme och lamivudin 4 mg/kg var 12:e timme. I ITT (intent –to-treat)- analyser fick 72% och 36% av patienterna en sänkning i HIV-1 RNA-plasma med ≤ 400 kopior/ml vid Vecka 16 respektive 104. Svaret var lika i båda dosregimerna och över åldrarna.

I en studie som var klar år 2000, fick 76 stycken HIV-1 infekterade barn i åldern 6 mån till 12 år, som var proteashämmareofarna och oerfarna för lamivudin och/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m² var 12:e timme tillsammans med lamivudin och stavudin. I ITT-analyser, uppnådde 50% respektive 57% respektive 57% av patienterna i dosgrupperna 350 och 450 mg/m² en sänkning i plasma HIV-1 RNA till ≤ 400 kopior/ml vid vecka 48.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Det finns ingen parenteral formulering av ritonavir, därför har graden av absorption och absoluta biotillgängligheten inte utvärderats. Farmakokinetiken av ritonavir under upprepade doseringar studerades hos icke-fastande HIV-infekterade vuxna frivilliga. Vid upprepade doseringar är ritonavir ackumulering något mindre än förväntat, jämfört med en enkeldos, beroende på tid och dosrelaterad ökning i oralt clearance (C/F). Dalvärdet på koncentrationen av ritonavir minskar över tiden, möjligtvis beroende på enzyminduktion, men verkade stabiliseras vid slutet av 2 veckor. Tiden till maxkoncentration (T_{max}) var konstant på ungefär 4 timmar med ökande dos. Medelvärdet på njurclearance blev lägre än 0,1 l/h och var relativt konstant genom doserna.

De studerade farmakokinetiska parametrarna med varierande doseringschema med ensamt ritonavir visas i tabellen nedan. Plasmakoncentrationer av ritonavir efter en singeldos 100 mg tablett är liknande de som ses vid 100 mg mjuka gelatinkapslar tillsammans med mat.

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} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6

$C_{\text{dalvärde}}$	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
$AUC_{12 \text{ eller } 24}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (L/h)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

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

Effekt av föda på oral absorption

Mat sänker biotillgängligheten något av ritonavir filmdragerade tabletter. Administrering av en singeldos 100 mg dos Ritonavir filmdragerade tabletter tillsammans med en måltid innehållande måttligt med fett (857 kcal, 31% kalorier från fett) eller en måltid med högt fettinnehåll (907 kcal, 52% av kalorierna från fett) associerades med en sänkning av ritonavir AUC och C_{max} på i snitt 20-23%.

Distribution

Den märkbara distributionsvolymen (VB/F) av ritonavir är ungefär 20 - 40 l efter en enkeldos på 600 mg. Proteinbindningen av ritonavir i humanplasma är ungefär 98 - 99% och är konstant över koncentrationerna 1,0 – 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ritonavir binder till surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och humant serumalbumin (HSA) med jämförbar affinitet.

Vävnadsdistribution studerad med ¹⁴C-märkt ritonavir i råttor visade att de högsta koncentrationerna återfinns i levern, binjuror, pankreas, njurar och tyroidea. Vävnads/plasma-kvoter på ungefär 1 mätt i lymfnoder på råttor visar på att ritonavir fördelar sig i lymfvävnad. Ritonavir penetrerar hjärnan minimalt.

Metabolism

Ritonavir metaboliserades i största del av cytokrom P450-systemet i levern, i huvudsak av CYP3A isozymfamiljen och till en mindre del av isoformen CYP2D6. Djurstudier likväl som *in vitro* experiment med mänskliga levermikrosomer visar att ritonavir i huvudsak genomgick oxidativ metabolism. Fyra ritonavir metaboliter har identifierats i människa. Isopropyltiazol oxidations metaboliten (M-2) är den huvudsakliga metaboliten och har antiviral aktivitet liknande moderssubstanten. AUC för M-2 metaboliten var dock ungefär 3% av AUC för moderssubstanten.

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Inga märkbara 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 får 100 mg 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 fall

med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (Child Pugh Class A and B, 400 mg två gånger dagligen) var det ingen skillnad mellan grupperna gällande ritonavirexponering efter dosnormalisering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Ritonavirs farmakokinetik vid steady-state har utvärderats hos HIV-infekterade barn över 2 års ålder, som fått doser varierande från 250 mg/m² två gånger dagligen till 400 mg/m² två gånger dagligen. Uppnådda ritonavirkoncentrationer efter 350 till 400 mg/m² två gånger dagligen hos pediatrika patienter var jämförbara med de som uppnåddes hos vuxna efter 600 mg (cirka 330 mg/m²) två gånger dagligen. Över dosgrupperna var oral clearance (CL/F/m²) ungefär 1,5 till 1,7 gånger snabbare i pediatrika patienter över 2 år jämfört med vuxna patienter.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, retina, sköldkörtel och njure. Leverförändringarna involverade hepatocellulära, biliära och fagocytiska delar och åtföljdes av ökning av leverenzymmer. Hyperplasi av näthinnsans 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 läkemedlet utsattes. Studier på människa har inte visat någon kliniskt signifikant förändring av sköldkörtelfunktionen vid utförda tester. Njurförändringar som tubulär degeneration, kronisk inflammation och proteinuri observerades hos råttor och verkar bero på artspezifisk, 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 visceral förändringar, inkluderande försenad testikelnedvandring) sågs i huvudsak 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 mutagen eller clastogen i ett batteri av *in vitro*- och *in vivo*-tester inkluderande Ames test (omvänd bakteriemutationstest) med *S. typhimurium* och *Escherichia 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 utan relevans för människor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett:

Kopovidon
Sorbitanlaurat (E493)
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri (E551)
kalciumvätefosfat, vattenfri
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makorogol
Hydroxipropylcellulosa(E463)
Talk (E553b)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blistor: 2 år.
Plastburk: 3 år.
Efter första öppnandet av burken: 120 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ritonavir Accord tabletter är packade i en vit plastburk (HDPE) som är försluten med barnskyddande (skruvlock) polypropylenlock och i Alu-Alu bliterförpackning.

Förpackningsstorlekar:

HDPE-burk: 30, 90 och 120 tabletter.
Korsperforerade blisterförpackningar för enhetsdos: 30x1, 90x1 och 120x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 34384

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.05.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 08.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.11.2023