

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ritonavir Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg ritonavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til gråhvite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter, omtrent 17,1 mm lange og 9,1 mm brede, merket "H" på én side og "R9" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ritonavir er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-1-infeksjon (voksne og barn på 2 år eller eldre).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ritonavir bør forskrives av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon.

Ritonavir Accord gis peroralt og skal inntas sammen med mat (se pkt. 5.2). Ritonavir Accord skal svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Når ritonavir brukes som en farmakokinetisk forsterker med andre proteasehemmere, henvises det til preparatomtalen for den respektive proteasehemmeren.

Følgende HIV-1-proteasehemmere er godkjente for bruk sammen med ritonavir som farmakokinetiskforsterker ved de gitte dosene.

Voksne:

Amprenavir 600 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig

Atazanavir 300 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig

Fosamprenavir 700 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig

Lopinavir som kombinasjonspreparat med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg

Sakinavir 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Hos pasienter som ikke tidligere har mottatt antiretroviral behandling startes behandlingen med sakinavir 500 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig i de første 7 dagene, deretter

sakinavir 1000 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

Tipranavir 500 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 200 mg to ganger daglig.
Tipranavir sammen med ritonavir bør ikke brukes hos pasienter som ikke tidligere har mottatt antiretroviral behandling.

Darunavir 600 mg to ganger daglig sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Darunavir 800 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig kan brukes hos noen pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Det henvises til preparatomtalen for darunavir for ytterligere informasjon vedrørende dosering en gang daglig hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler.

Darunavir 800 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig hos pasienter som ikke tidligere har mottatt antiretroviral behandling.

Barn og ungdom

Ritonavir er anbefalt til barn på 2 år og eldre. For ytterligere informasjon om dosering, se preparatomtalene for andre proteasehemmere godkjent til bruk i kombinasjon med ritonavir.

Spesielle grupper

Nedsatt nyrefunksjon

Siden ritonavir metaboliseres i hovedsak av leveren, bør ritonavir brukes med forsiktighet som farmakokinetisk forsterker hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, avhengig av proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen. Da nyreclearance av ritonavir er ubetydelig, er reduksjon i totalclearance ikke forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. For ytterligere informasjon, se preparatomtalene for proteasehemmere som brukes i kombinasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Ritonavir bør ikke gis som farmakokinetisk forsterker til pasienter med dekompensert leversykdom (se pkt 4.3). I fravær av farmakokinetiske studier av pasienter med stabil alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» grad C) uten dekompensasjon, bør forsiktighet utvises når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker siden nivåene av proteasehemmeren som benyttes i kombinasjonen kan øke. Spesifikke anbefalinger om bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er avhengige av proteasehemmeren som benyttes i kombinasjon. Preparatomtalen for proteasehemmere som brukes i kombinasjon bør gjennomgå med hensyn til informasjon om spesifikk dosering hos denne pasientgruppen.

Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel

Voksne

Bruk hos voksne: Normaldosering av Ritonavir Accord er 600 mg (6 tabletter) peroralt to ganger daglig (totalt 1200 mg daglig).

En gradvis doseøkning i begynnelsen av behandlingen kan forbedre toleransen. Behandlingen bør starte med 300 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig i 3 dager. I løpet av en periode på høyst 14 dager økes dosen trinnvis, hver gang med 100 mg (1 tablett) 2 ganger daglig, inntil dosering 600 mg 2 ganger daglig er nådd. Dosering 300 mg (3 tabletter) 2 ganger daglig bør ikke fortsette utover 3 dager.

Barn og ungdom (på 2 år eller eldre)

Anbefalt dosering av ritonavir hos barn er 350 mg/m² peroralt to ganger daglig. Dosen bør ikke overstige 600 mg to ganger daglig. En startdose med ritonavir på 250 mg/m² økes med 2 til 3 dagers mellomrom med 50 mg/m² to ganger daglig (andre legemiddelformer/-styrker kan være mer egnet til administrering til denne populasjonen).

Til eldre barn kan man bytte over fra mikstur til vedlikeholdsbehandling med tabletter.

Tabell for overgang fra pulver til mikstur, suspensjon til tabletter for barn:

Pulver til mikstur, suspensjon	Tablettdose
176 mg (17,6 ml) to ganger daglig	200 mg om morgenen og 200 mg om kvelden
262,5 mg (26,4 ml) to ganger daglig	300 mg om morgenen og 300 mg om kvelden
350 mg (35,0 ml) to ganger daglig	400 mg om morgen og 300 mg om kvelden
438 mg (43,8 ml) to ganger daglig	500 mg om morgenen og 400 mg om kvelden
526 mg (52,6 ml) to ganger daglig	500 mg om morgenen og 500 mg om kvelden

Ritonavir er ikke anbefalt til barn under 2 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Spesielle grupper

Eldre

Farmakokinetiske data viser at ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

For tiden foreligger ingen spesifikke data for denne pasientgruppen, og det kan derfor ikke gis konkrete anbefalinger vedrørende dosering. Nyreclearance av ritonavir er ubetydelig. En reduksjon i kroppens totalclearance er derfor ikke forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Da ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at ritonavir vil utskilles i noen særlig grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ritonavir metaboliseres og utskilles hovedsakelig gjennom leveren. Farmakokinetikkdata indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt 5.2). Ritonavir må ikke gis til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ritonavir hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker for andre proteasehemmere må preparatomtalen for proteasehemmeren som benyttes i kombinasjonen gjennomgås med hensyn til kontraindikasjoner.

Ritonavir bør ikke gis som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel til pasienter med dekompensert leversykdom.

In vitro og *in vivo*-studier har vist at ritonavir i betydelig grad hemmer CYP3A- og CYP2D6-mediert metabolisme. Følgende legemidler er kontraindiserte sammen med ritonavir. Med mindre annet er nevnt er kontraindikasjonen basert på ritonavirs evne til å hemme metabolismen av legemidlet som brukes i kombinasjonen. Dette vil resultere i økt konsentrasjon av legemidlet som benyttes i kombinasjonen og økt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Den enzymmodulerende effekten til ritonavir kan være doseavhengig. For noen legemidler kan kontraindikasjoner være mer relevante når ritonavir brukes som antiretroviralt legemiddel enn når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker (for eksempel rifabutin og vorikonazol):

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Forklaring
Økt eller redusert nivå av samtidig brukt legemiddel		
Alfa1-Adrenoseptor antagonist	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan føre til alvorlig hypotensjon (se pkt. 4.5).
Analgetika	Petidin, piroksikam, propoksyfen	Økt plasmakonsentrasjon av norpetidin, piroksikam og propoksyfen. Dermed økt risiko for alvorlig respirasjonshemming eller hematologiske forstyrrelser, eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
Legemidler mot angina	Ranolazin	Økte plasmakonsentrasjoner av ranolazin som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
Legemidler mot kreft	Neratinib	Økte plasmakonsentrasjoner av neratinib som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, inkludert levertoksisitet (se pkt. 4.5)
	Venetoklaks	Økte plasmakonsentrasjoner av venetoklaks. Økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og i løpet av dosetitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin. Dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre og ritonavir.
Legemidler mot sopp	Vorikonazol	Samtidig bruk av ritonavir (400 mg to ganger daglig) og vorikonazol er kontraindisert på grunn av reduksjon i plasmakonsentrasjonen til vorikonazol og mulig tapt effekt (se pkt. 4.5).
Legemidler mot gikt	Kolkisin	Mulighet for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økt plasmakonsentrasjon av astemizol og terfenadin. Dermed økt risiko for alvorlige

		arytmier forårsaket av disse legemidlene.
Antimykobakterielle legemidler	Rifabutin	Samtidig bruk av ritonavir (500 mg to ganger daglig) viralt og rifabutin fører til økt serumkonsentrasjon av rifabutin og risiko for bivirkninger, inkludert uveitt (se pkt. 4.4). Anbefalinger om bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker sammen med rifabutin er gitt i pkt. 4.5.
Antipsykotika/ Nevroleptika	Lurasidon	Økte plasmakonsentrasjoner av lurasidon som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
	Klozapin, pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av klozapin og pimozid. Dermed økt risiko for alvorlige hematologiske forstyrrelser, eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av disse legemidlene.
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotderivater	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økt plasmakonsentrasjon av ergotderivater fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasme og iskemi.
Motilitetsregulerende legemidler	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid. Dermed økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet.
Hemmer av mikrosomalt triglyserid-transportprotein (MTTP)	Lomitapid	Økt plasmakonsentrasjon av lomitapid (se pkt 4.5).
Lipid-modifiserende legemidler HMG-CoA-reduktasehemmere	Lovastatin, simvastatin	Økt plasmakonsentrasjon av lovastatin og Simvastatin, dermed økt risiko for myopati inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
PDE5-hemmere	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Kontraindisert ved behandling av pulmonal hypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil. Dermed økt risiko for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativa/hypnotika	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralt midazolam og triazolam	Økt plasmakonsentrasjon av klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralt midazolam og triazolam. Dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respirasjonshemming forårsaket av disse legemidlene. (For advarsel om parentralt administrert midazolam se pkt. 4.5.)
Redusert nivå av ritonavir		

Droger	Johannesurt	Naturlegemidler som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av ritonavir. (se pkt 4.5).
--------	-------------	--

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ritonavir er ingen kur mot HIV-1-infeksjon eller AIDS. Pasienter som tar ritonavir eller annen antiretroviral behandling kan fortsette å utvikle opportunistiske infeksjoner eller andre komplikasjoner forbundet med HIV-1-infeksjon.

Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker sammen med andre proteasehemmere skal alle opplysninger om advarsler og forsiktighetsregler som er relevante for hver enkel proteasehemmer tas hensyn til. Derfor må preparatomtalen for den spesifikke proteasehemmer sjekkes.

Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker

Pasienter med kronisk diaré eller malabsorpsjon

Supplerende overvåkning anbefales ved diaré. Den relativt hyppige forekomsten av diaré under behandling med ritonavir kan redusere opptak og effekt (på grunn av nedsatt tilgjengelighet) av ritonavir eller andre legemidler som inntas samtidig. Alvorlig vedvarende oppkast og/eller diaré i forbindelse med ritonavir kan også påvirke nyrefunksjonen. Det anbefales å kontrollere nyrefunksjonen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hemofili

Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser i huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig

Pankreatitt

Pankreatitt bør mistenkes hvis kliniske symptomer (kvalme, oppkast, abdominale smerter) eller unormale laboratorieverdier (som forhøyede verdier av serumlipase eller -amylase) skulle forekomme. Pasienter med slike symptomer bør evalueres og behandling med ritonavir bør seponeres hvis pankreatitt diagnostiseres (se pkt. 4.8).

Inflammatorisk immunrekonstitusjonssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å forekomme ved immunrekonstitusjon, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Leversykdom

Ritonavir bør ikke gis som farmakokinetisk forsterker til pasienter med dekompensert leversykdom (se pkt.4.2). Pasienter med kronisk hepatitt B og C som behandles med antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler for hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Nyresykdom

Da nyreclearance for ritonavir er ubetydelig, er ikke en reduksjon i kroppens totalclearance forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. (se også pkt. 4.2).

Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfatemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoproksilfumarat (DF) i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever verking, smerter og stivhet i ledd eller bevegelsesproblemer.

Forlengelse av PR-intervall

Ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske forsøkspersoner. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (for eksempel verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker ritonavir. Ritonavir bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

Interaksjon med andre legemidler

Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel

Følgende advarsler og forsiktighetsregler bør overveies når ritonavir brukes som antiretroviralt legemiddel. Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker ved nivåene 100 mg og 200 mg er det ikke gitt at følgende advarsler og forsiktighetsregler vil være gjeldende. Når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker må fullstendige opplysninger om advarsler og forsiktighetsregler relevant for den gjeldende proteasehemmer tas hensyn til. Derfor må pkt. 4.4 i preparatomtalen for den gjeldende proteasehemmer vurderes for å bestemme om informasjonen under er anvendelig.

PDE5-hemmere

Tilleggsbehandling med sildenafil eller tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som behandles med ritonavir, krever særlig forsiktighet. Kombinasjonsbehandling med ritonavir og disse legemidlene antas å gi en kraftig økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dette kan gi relaterte bivirkninger som hypotensjon og forlenget ereksjon (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil med ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3)..

Samtidig bruk av sildenafil med ritonavir er kontraindisert hos pasienter med pulmonal hypertensjon

(se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehemmerne

Metabolisme av HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin og lovastatin er i høy grad avhengig av CYP3A. På grunn av økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse, anbefales det ikke å bruke ritonavir sammen med simvastatin eller lovastatin. Det må også utvises forsiktighet, og dosereduksjon må vurderes, hvis ritonavir gis sammen med atorvastatin, som i mindre grad metaboliseres av CYP3A. Selv om eliminasjonen til rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A, er en økning i rosuvastatin rapportert ved samtidig bruk av ritonavir. Mekanismen til denne interaksjonen er ikke kjent, men den kan skyldes transportørhemming. Når atorvastatin eller rosuvastatin gis samtidig med ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel bør den laveste mulige dosen av atorvastatin eller rosuvastatin gis. Metabolismen til paravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A og interaksjoner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

Kolkisin

Livstruende og dødelige legemiddelinteraksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke CYP3A-hemmere, som ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Digoksin

Særlig forsiktighet bør utvises når ritonavir forskrives til pasienter som tar digoksin, siden samtidig administrasjon av ritonavir og digoksin forventes å øke nivåene av digoksin. De økte nivåene av digoksin kan avta over tid (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som allerede tar digoksin når ritonavir introduseres, bør digoksindosen reduseres til halvparten av pasientens normale dose og pasienten må følges tettere enn vanlig i flere uker etter oppstart av samtidig behandling med ritonavir og digoksin.

Hos pasienter som allerede tar ritonavir når digoksin introduseres, bør digoksin introduseres mer gradvis enn vanlig. Nivåene av digoksin bør følges tettere enn vanlig gjennom denne perioden, med doseringsendringer etter behov, basert på kliniske og elektrokardiografiske funn og nivå av digoksin.

Etinyløstradiol

Barrieremetode eller andre ikke-hormonelle prevensjonsmetoder bør vurderes når ritonavir gis ved terapeutiske eller lavere doser, da det er sannsynlig at ritonavir reduserer effekten og endrer profilen til livmorblødning når det gis samtidig med prevensjonsmidler som inneholder østradiol.

Glukokortikoider

Samtidig bruk av ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Trazodon

Særlig forsiktighet bør utvises når ritonavir forskrives til pasienter som bruker trazodon. Trazodon er et substrat for CYP3A4 og samtidig administrasjon og ritonavir kan forvente å øke nivåene av trazodon. Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope har vært observert i interaksjonsstudier med enkeltdoser hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.5).

Rivaroksaban

Bruk av ritonavir hos pasienter som får rivaroksaban er ikke anbefalt, på grunn av økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Riociguat

Samtidig bruk med ritonavir er ikke anbefalt på grunn av potensiell økning i eksponering av riociguat (se pkt. 4.5).

Vorapaksar

Samtidig bruk av ritonavir er ikke anbefalt på grunn av potensiell økning i eksponering av vorapaksar (se pkt.4.5).

Bedakvilin

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponering for bedakvilin, noe som potensielt kan øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Kombinasjonen bedakvilin med ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for bedakvilin).

Delamanid

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A-hemmer (ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen for delamanidmetabolitt, som har blitt assosiert med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og det henvises til preparatomtalen for delamanid).

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Interaksjonsprofilen til HIV-proteasehemmere, når de gis i kombinasjon med lavdose ritonavir, er avhengig av den spesifikke proteasehemmeren i kombinasjonen.

For nærmere beskrivelse av mekanismene og potensielle mekanismer som bidrar til interaksjonsprofilen til proteasehemmerne, se pkt. 4.5. Vennligst se også preparatomtalen for den enkelte proteasehemmer.

Sakinavir

Ritonavidoser høyere enn 100 mg to ganger daglig bør ikke brukes. Høyere doser av ritonavir har vært forbundet med økt forekomst av bivirkninger. Samtidig bruk av sakinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, mest diabetisk ketoacidose og leverforstyrrelser, spesielt i pasienter med tidligere leversykdom.

Sakinavir/ritonavir skal ikke gis sammen med rifampicin, da kombinasjonen av alle disse tre legemidlene kan forårsake alvorlig levertoksisitet (vises ved forhøyede levertransaminaser) (se pkt. 4.5).

Tipranavir

Samtidig bruk av tipranavir med 200 mg ritonavir har vært forbundet med rapporter om hepatitt og hepatisk dekompensasjon, inkludert noen dødsfall. Det bør vises særlig årvåkenhet hos pasienter med kronisk hepatitt B eller samtidig hepatitt C-infeksjon, da disse pasientene har en økt risiko for levertoksisitet.

Ritonavirdoser lavere enn 200 mg to ganger daglig bør ikke brukes, da de kan endre effekten av kombinasjonen.

Fosamprenavir

Samtidig bruk av fosamprenavir og ritonavir ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig er ikke klinisk vurdert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til kombinasjonen og derfor ikke anbefalt.

Atazanavir

Samtidig bruk av atazanavir og ritonavir ved doser høyere enn 100 mg en gang daglig er ikke klinisk vurdert. Bruk av høyere doser av ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen til atazanavir (kardiale effekter, hyperbilirubinemi) og derfor ikke anbefalt. Kun når atazanavir sammen med ritonavir gis samtidig med efavirenz, kan en doseøkning av ritonavir på 200 mg en gang daglig vurderes. I dette tilfellet er nøye klinisk overvåkning nødvendig. Det henvises til preparatomtalen for atazanavir for ytterligere informasjon.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel

Ritonavir har høy affinitet til flere isoformer av cytokrom-P450 (CYP) og kan hemme oksidasjon angitt i følgende rekkefølge: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig bruk av ritonavir og legemidler som metaboliseres primært via CYP3A kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av andre legemidler, som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter eller bivirkninger. For utvalgte legemidler (for eksempel alprazolam) kan ritonavirs hemmende effekt på CYP3A4 avta over tid. Ritonavir har også høy affinitet til P-glykoprotein og kan hemme denne transportøren. Ritonavirs hemmende effekt (med eller uten proteasehemmere) på P-gp-aktivitet kan avta over tid (for eksempel digoksin og feksofenadin – se tabellen ”Ritonavirs effekter på ikke-antiretrovirale legemidler” under). Ritonavir kan forårsake glukuronidering og oksidasjon via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Dermed øker metabolismen til legemidler som metaboliseres av disse enzymene. Dette kan resultere i mindre tilgjengelighet av disse legemidlene, noe som kan redusere deres terapeutiske effekter.

Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen inneholder også viktig informasjon om interaksjoner med andre legemidler når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker.

Legemidler som påvirker nivåene av ritonavir

Serumnivåene av ritonavir kan reduseres ved samtidig bruk av naturlegemidler med innhold av johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddelmetaboliserende enzymer. Naturlegemidler med innhold av johannesurt må ikke brukes i kombinasjon med ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker johannesurt, skal johannesurt seponeres og virusmengde måles om mulig.

Nivåene av ritonavir kan øke ved seponering av johannesurt. Det vil kunne være nødvendig å justere ritonavirdosen. Enzyminduksjonen kan vedvare minst 2 uker etter seponering av johannesurt (se pkt. 4.3).

Utvalgte legemidler i kombinasjon med ritonavir kan påvirke serumnivåene av ritonavir (for eksempel delavirdin, efavirenz, fenytoin og rifampicin). Disse interaksjoner er gitt i tabellen for legemiddelinteraksjoner under.

Legemidler som påvirkes ved bruk av ritonavir

Interaksjoner mellom ritonavir og proteasehemmere, antiretrovirale legemidler andre enn proteasehemmere og andre ikke-antiretrovirale legemidler er gitt i tabellen under. Denne listen er ikke ment å være fullstendig. Det henvises til individuelle preparatomtaler.

Legemiddelinteraksjoner – Ritonavir med proteasehemmere

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering RITONAVIR ACCORD (mg)	Evaluert legemiddel	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 q 12 timer	100 q 12 timer	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5-dobling
Ritonavir øker serumnivåene av amprenavir som resultat av CYP3A4-hemming. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av amprenavir 600 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for amprenavir.					

Atazanavir	300 q 24 timer	100 q 24 timer	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2 dobling	↑ 11 dobling ↑ 3-7 dobling
Ritonavir øker serumnivåene av atazanavir som resultat av CYP3A4-hemming. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av atazanavir 300 mg en gang daglig sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig hos pasienter som tidligere har fått behandling. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for atazanavir.					
Darunavir	600, enkeltdose	100 q 12 timer	Darunavir	↑ 14 dobling	
Ritonavir øker serumnivåene av darunavir som resultat av CYP3A4-hemming. Darunavir må gis sammen med ritonavir for å sikre den terapeutiske effekten av darunavir. Ritonavirdoser høyere enn 100 mg to ganger daglig gitt sammen med darunavir er ikke studert. For ytterligere informasjon se preparatomtalen for darunavir.					
Fosamprenavir	700 q 12 timer	100 q 12 timer	Amprenavir	↑ 2,4 dobling	↑ 11 dobling
Ritonavir øker serumnivåene av amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat av CYP3A4-hemming. Fosamprenavir må gis sammen med ritonavir for å sikre terapeutisk effekt. Kliniske studier har bekreftet sikkerhet og effekt av fosamprenavir 700 mg to ganger daglig og ritonavir 100 mg to ganger daglig. Ritonavirdoser høyere enn 100 mg to ganger daglig sammen med fosamprenavir har ikke vært studert. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for fosamprenavir.					
Indinavir	800 q 12 timer	100 q 12 timer	Indinavir ³	↑ 178 %	Ukjent
	400 q 12 timer	400 q 12 timer	Ritonavir Indinavir ³	↑ 72 % ↔	Ukjent ↑ 4 dobling
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir øker serumnivåene av indinavir som resultat av CYP3A4-hemming. Egnede doser for denne kombinasjonen, med hensyn til sikkerhet og effekt, er ikke fastsatt. Minimalt utbytte er oppnådd av ritonavirmediert farmakokinetisk forsterkning ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig. I tilfeller hvor ritonavir (100 mg to ganger daglig) og indinavir (800 mg to ganger daglig) kombineres skal forsiktighet utvises da risiko for nyrestein kan øke.					
Nelfinavir	1250 q 12 timer	100 q 12 timer	Nelfinavir	↑ 20 til 39 %	Ukjent
	750, enkeltdose	500 q 12 timer	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152 % ↔	Ukjent ↔
Ritonavir øker serumnivåene av nelfinavir som resultat av CYP3A4-hemming. Egnede doser for denne kombinasjonen, med hensyn til sikkerhet og effekt, er ikke fastsatt. Minimalt utbytte er oppnådd av ritonavirmediert farmakokinetisk forsterkning ved doser høyere enn 100 mg to ganger daglig.					
Sakinavir	1000 q 12 timer	100 q 12 timer	Sakinavir ⁴ Ritonavir	↑ 15 dobling ↔	↑ 5 dobling ↔
	400 q 12 timer	400 q 12 timer	Sakinavir ⁴ Ritonavir	↑ 17 dobling ↔	Ukjent ↔
	Ritonavir øker serumnivåene av sakonavir som resultat av CYP3A4-hemming. Sakonavir bør bare gis i kombinasjon med ritonavir. Ritonavir 100 mg to ganger daglig sammen med sakonavir 1000 mg to ganger daglig bidrar til at sakonavirs systemiske tilgjengelighet gjennom 24 timer er lik eller større enn det som oppnås med sakonavir 1200 mg tre ganger daglig uten ritonavir.				

I en klinisk studie som undersøkte interaksjonen mellom rifampicin 600 mg engang daglig, sakinavir 1000 mg og ritonavir 100 mg to ganger daglig hos friske forsøkspersoner, ble det observert alvorlig levercelletoksisitet med forhøyede transaminaser opptil > 20 ganger øvre normalgrense etter 1 til 5 dager med samtidig bruk av disse legemidlene. Pga. fare for alvorlig levertoksisitet skal sakinavir/ritonavir ikke gis samtidig med rifampicin.

For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for sakinavir.

Tipranavir	500 q 12 timer	200 q 12 timer	Tipranavir	↑ 11 dobling	↑ 29 dobling
			Ritonavir	↓ 40 %	Ukjent
Ritonavir øker serumnivåene av tipranavir som resultat av CYP3A-hemming. Tipranavir må gis sammen med lavdose ritonavir for å sikre den terapeutiske effekten av tipranavir. Doser med ritonavir mindre enn 200 mg to ganger daglig bør ikke brukes sammen med tipranavir da dette kan endre effekten av kombinasjonen. For ytterligere informasjon bør leger se preparatomtalen for tipranavir.					
Ukjent: Ikke bestemt					
1. Basert på krysstudie sammenlignet med 1200 mg amprenavir to ganger daglig alene.					
2. Basert på krysstudie sammenlignet med 400 mg atazanavir en gang daglig alene.					
3. Basert på krysstudie sammenlignet med 800 mg indinavir tre ganger daglig alene.					
4. Basert på krysstudie sammenlignet med 600 mg sakinavir tre ganger daglig alene.					

Legemiddelinteraksjoner – ritonavir med andre antiretrovirale midler enn proteasehemmere

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering RITONAVIR ACCORD (mg)	Evaluert legemiddel	AUC	C _{min}
Didanosin	200 q 12 timer	600 q 12 timer 2 timer senere	Didanosin	↓ 13 %	↔
Da ritonavir er anbefalt å tas sammen med mat og didanosin bør tas på tom mage bør dosering skje med 2 ½ timers mellomrom. Dosejusteringer er ikke nødvendig.					
Delavirdin	400 q 8 timer	600 q 12 timer	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
Basert på sammenligning med historiske data påvirkes ikke delaviridins farmakokinetikk av ritonavir. Når ritonavir brukes i kombinasjon med delavirdine bør dosereduksjon av ritonavir vurderes.					
Efavirenz	600 q 24 timer	500 q 12 timer	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
Hyppigere bivirkninger (for eksempel svimmelhet, kvalme, parestesi) og unormale laboratorieverdier (forhøyede leverenzymmer) er observert når efavirenz gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel.					
Maraviroc	100 q 12 timer	100 q 12 timer	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir øker serumnivåene av maraviroc som resultat av CYP3A-hemming. Maraviroc kan gis sammen med ritonavir for å øke dets tilgjengelighet. For ytterligere informasjon se preparatomtalen for maraviroc.					

Nevirapin	200 q 12 timer	600 q 12 timer	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	Kombinasjon av ritonavir og nevirapin medfører ikke klinisk relevante forandringer i farmakokinetikken til nevirapin eller ritonavir.				
Raltegravir	400, enkeltdose	100 q 12 timer	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
	Samtidig administrering av ritonavir og raltegravir fører til en svak reduksjon i raltegravirnivå.				
Zidovudin	200 q 8 timer	300 q 6 timer	Zidovudin	↓ 25 %	Ukjent
	Ritonavir kan forårsake glukuronidering av zidovudin. Dette fører til en svak reduksjon i zidovudinnivåene. Dosejusteringer er ikke nødvendig.				
	Ukjent: Ikke bestemt				
	1. Basert på sammenligning med parallellgruppe.				

Ritonavirs effekt på ikke-antiretrovirale legemidler som gis samtidig

Legemiddel gitt i kombinasjon	Dosering legemiddel i kombinasjon (mg)	Dosering RITONA VIR ACCORD (mg)	Effekt på AUC for legemiddel i kombinasjon	Effekt på C _{max} for legemiddel i kombinasjon
-------------------------------	--	---------------------------------	--	---

Alfa1-adrenoreseptorantagonist

Alfuzosin	Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
-----------	--	--	--	--

Amfetaminderivater

Amfetamin	Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel vil trolig hemme CYP2D6 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av amfetamin og amfetaminderivater. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt. 4.4).			
-----------	--	--	--	--

Analgetika

Buprenorfin	16 q 24 timer	100 q	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfin		12	↑ 33 %	↑ 108 %
Glukuronid-metabolitter		timer	↔	↔

Økninger i plasmakonsentrasjoner av buprenorfin og dets metabolitter førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske forandringer hos en populasjon med opioidtolerante pasienter. Derfor kan en dosejustering av buprenorfin eller ritonavir være nødvendig når disse to legemidlene gis sammen. Når ritonavir brukes i kombinasjon med en annen proteasehemmer og buprenorfin bør preparatomtalen for den gitte proteasehemmeren leses for doseringsinformasjon.

Petidin, piroksikam, propoksyfen
Fentanyl¹

Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av norpetidin, piroksikam og propoksyfen, og er derfor **kontraindisert** (se pkt. 4.3).

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A4 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av fentanyl. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger (inkludert respirasjonsdepresjon) er anbefalt når fentanyl gis i kombinasjon med ritonavir.

Metadon ¹	5, enkeltdose	500 q 12 timer	↓ 36 %	↓ 38 %
----------------------	---------------	----------------	--------	--------

Høyere metadondose kan være nødvendig når det gis samtidig med

Morfin	ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker på grunn av induksjon av glukuroneringen. Basert på pasientens kliniske respons på metadonterapi bør en dosejustering overveies. Nivåene av morfin kan reduseres på grunn av induksjon av glukuroneringen forårsaket av ritonavir gitt samtidig som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker.			
Legemidler mot angina				
Ranolazin	Konsentrasjoner av ranolazin forventes å øke på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk med ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Samtidig administrasjon av ritonavir vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon og kinidin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Digoksin	0,5 enkel IV dose	300 q 12 timer, 3 dager	↑ 86 %	Ukjent
	0,4 enkel peroral dose	200 q 12 timer, 13 dager	↑ 22 %	↔
Interaksjonen kan skyldes modifisering av P-glykoproteinmediert effluks av digoksin som er forårsaket av ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker. Økte digoksinnivåer hos pasienter som tar ritonavir kan minske over tid etter hvert som induksjon utvikles (se pkt. 4.4).				
Legemidler mot astma				
Teofyllin ¹	3 mg/kg q 8 timer	500 q 12 timer	↓ 43 %	↓ 32 %
En økt dose av teofyllin kan være nødvendig når det gis samtidig med ritonavir på grunn av induksjon av CYP1A2.				
Legemidler mot kreft og kinasehemmere				
Afatinib	20 mg, enkelt-dose	200 q12t/1t før	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelt-dose	200 q12t/ ko-administrert	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelt-dose	200 q12t/6t etter	↑ 11%	↑ 5%
Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av brystkreft resistensprotein (BCRP) og akutt P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Omfanget av økningen i AUC og C _{max} avhenger av når ritonavir administreres. Forsiktighet bør utvises når afatinib administreres med ritonavir (det henvises til preparatomtalen for afatinib). Overvåk for bivirkninger relatert til afatinib.				
Abemaciklib	Seumkonsentrasjoner kan øke grunnet CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av abemaciklib og ritonavir bør unngås. Dersom samtidig administrering likevel ikke kan unngås, se preparatomtalen for abemaciklib for anbefalinger om dosejustering. Overvåk for bivirkninger relatert til abemaciklib.			
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til sterk CYP3A4-induktor som kan medføre redusert eksponering av ritonavir og potensielt tap av virologisk respons. Serumkonsentrasjoner kan også bli forhøyet ved samtidig administrering			

	med ritonavir som potensielt kan medføre alvorlige bivirkninger, inkludert anfall. Samtidig bruk av ritonavir og apalutamid er ikke anbefalt.			
Ceritinib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Forsiktighet bør utvises når ceritinib administreres med ritonavir. Det henvises til preparatomtalen for ceritinib for anbefalinger om dosejustering. Overvåk for bivirkninger relatert til ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumskonsentrasjoner kan øke ved samtidig bruk av ritonavir, noe som kan føre til mulighet for økt forekomst av bivirkninger.			
Enkorafenib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet ved samtidig administrering med ritonavir. Risikoen for toksisitet kan øke, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger slik som forlengelde av QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib og ritonavir bør unngås. Dersom fordelene antas å være større enn risikoen og ritonavir må brukes, bør pasientene monitoreres nøye med hensyn til sikkerhet.			
Fostamatinib	Samtidig administrering av fostamatinib med ritonavir kan øke eksponeringen for fostamatinibmetabolitten R406, noe som kan føre til doserelaterte bivirkninger som hepatotoksitet, nøyтроpeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen for fostamatinib for anbefalinger om dosereduksjon hvis slike bivirkninger oppstår.			
Ibrutinib	Serumkonsentrasjoner av ibrutinib kan bli forhøyet på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir noe som gir økt risiko for toksisitet, inkludert risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og ritonavir bør unngås. Dersom fordelene antas å være større enn risikoen og ritonavir må brukes, reduser ibrutinibdosen til 140 mg og monitorer pasienten nøye for toksisitet.			
Neratinib	Serumkonsentrasjoner kan øke på grunn av CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk av neratinib med Ritonavir Accord er kontraindisert på grunn av alvorlig og/eller livstruende potensielle reaksjoner, inkludert levertoksitet (se pkt. 4.3).			
Venetoklaks	Serumkonsentrasjoner kan øke grunnet CYP3A-hemming av ritonavir, hvilket fører til økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og i opptrappingsfasen (se pkt. 4.3 og preparatomtalen for venetoklaks). Hos pasienter som har fullført opptrappingsfasen og er på en stabil døgndose med venetoklaks, må venetoklaksdosen reduseres med minst 75 % ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se preparatomtalen for venetoklaks for doseringsanvisninger).			
Antikoagulantia				
Rivaroksaban	10, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 153 %	↑ 55 %
	Hemming av CYP3A og P-gp fører til økt plasmanivå og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban som kan medføre økt blødningsrisiko. Bruk av ritonavir hos pasienter som får rivaroksaban er derfor ikke anbefalt.			
Vorapaksar	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av vorapaksar med ritonavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for vorapaksar).			
Warfarin	5, enkeltdose	400 q 12 timer	↑ 9 %	↓ 9 %
S-Warfarin				
R-Warfarin			↓ 33 %	↔
	Induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 fører til reduserte R-warfarinnivåer, mens liten farmakokinetisk effekt er sett for S-warfarin når de gis samtidig med ritonavir. Reduserte R-warfarinnivåer kan føre til redusert antikoaguleringssevne. Derfor er det anbefalt å overvåke antikoaguleringsparametere når warfarin gis samtidig med ritonavir gitt			

som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker.

Antiepileptika				
Karbamazepin	Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker hemmer CYP3A4 og det forventes å resultere i økt konsentrasjon av karbamazepin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når karbamazepin gis i kombinasjon med ritonavir.			
Valproat, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel forårsaker oksidering via CYP2C9 og glukuronering. Dette forventes å resultere i redusert konsentrasjon av antiepileptika. Nøye overvåkning av serumnivåene og terapeutisk effekt er anbefalt når disse legemidlene gis i kombinasjon med ritonavir. Fenytoin kan redusere serumnivåene til ritonavir.			
Antidepressiva				
Amitriptylin, fluoksetin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin	Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel vil trolig hemme CYP2D6 og det forventes å resultere i økte konsentrasjoner av, imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoksetin, paroksetin og sertralin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis i kombinasjon med antiretrovirale doser av ritonavir (se pkt.4.4).			
Desipramin	100, enkel dose	500 q 12 timer	↑ 145 %	↑ 22 %
	AUC og C _{max} til 2-hydroksymetabolitten var redusert med henholdsvis 15 % og 67 %. En dosereduksjon av desipramin er anbefalt når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel.			
Trazodon	50, enkeltdose	200 q 12 timer	↑ 2,4-dobling	↑ 34 %
	En økning i forekomsten av trazodonerelaterte bivirkninger er registrert når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker. Dersom trazodon gis sammen med ritonavir bør kombinasjonen brukes med forsiktighet. Start med trazodon ved den laveste dosen og overvåk klinisk effekt og toleransen.			
Legemidler mot urinsyregikt				
Kolkisin	Konsentrasjonen av kolkisin forventes å øke når kolkisin gis sammen med ritonavir. Livstruende og dødelige legemiddelinteraksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hemming) hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4). Henvis til preparatomtalen for kolkisin.			
Antihistaminer				
Astemizol, terfenadin	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir kan modifisere P-glykoproteinmediert effluks av feksofendin når det gis som farmakokinetisk forsterker. Det vil resultere i en økning i feksofenadinkonsentrasjoner som kan minske over tid etter hvert som induksjon utvikles.			
Loratadin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A og dette forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av loratadin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når loratadin gis samtidig med ritonavir.			
Antiinfektiva				
Fusidinsyre	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av både fusidinsyre og ritonavir, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).			
Rifabutin ¹	150 daglig	500 q 12 timer	↑ 4-dobling	↑ 2,5-dobling
25-O-desacetyl-rifabutin-metabolitt			↑ 38-dobling	↑ 16-dobling

Rifampicin	På grunn av stor økning i rifabutins AUC, er samtidig bruk av rifabutin og ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel kontraindisert (se pkt. 4.3). En reduksjon av rifabutin til 150 mg 3 ganger ukentlig kan være nødvendig for utvalgte proteasehemmere når de gis samtidig med ritonavir som farmakokinetisk forsterker. Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen bør sjekkes for spesifikke anbefalinger. Offentlige retningslinjer for riktig behandling av tuberkulose hos HIV-infiserte pasienter bør tas hensyn til. Selv om rifampicin kan indusere metabolismen til ritonavir viser begrensede data at når høye doser med ritonavir (600 mg to ganger daglig) gis sammen med rifampicin, er den ekstra induserende effekten av rifampicin (nest etter effekten av ritonavir selv) liten og har muligens ingen klinisk effekt på ritonavirs nivåer i høydoseterapi med ritonavir. Ritonavirs effekt på rifampicin er ikke kjent.			
	200 q 12 timer	400 q 12 timer	↓ 82 %	↓ 66 %
Vorikonazol	200 q 12 timer	100 q 12 timer	↓ 39 %	↓ 24 %
Atovakvon	På grunn av reduksjon i konsentrasjonen av vorikonazol er samtidig bruk av ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel og vorikonazol kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av vorikonazol og ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker bør unngås, med mindre en vurdering av nytte/risiko for pasienten forsvarer bruk av vorikonazol.			
	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel forårsaker glukuronering og det forventes at det resulterer i reduserte plasmakonsentrasjoner av atovakvon. Nøye overvåkning av serumnivåene eller terapeutisk effekt er anbefalt når atovakvon gis samtidig med ritonavir.			
Bedakvilin	Ingen interaksjonsstudie er tilgjengelig med ritonavir alene. AUC for bedakvilin økte med 22 % i en interaksjonsstudie med enkeltdose bedakvilin og flerdose med lopinavir/ritonavir. Økningen er mest sannsynlig på grunn av ritonavir og en mer uttalt effekt kan observeres ved langvarig samtidig administrering. Samtidig administrering bør unngås på grunn av risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og ritonavir utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser anbefales (se pkt. 4.4 og henvis til preparatomtalen for bedakvilin).			
Klaritromycin	500 q 12 timer	200 q 8 timer	↑ 77 %	↑ 31 %
14-OH-klaritromycin-metabolitt			↓ 100 %	↓ 99 %
Delamanid	På grunn av det store terapeutiske vinduet til klaritromycin bør ingen dosereduksjon være nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. Doser av klaritromycin større enn 1 g per dag bør ikke gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør en dosereduksjon av klaritromycin vurderes: hos pasienter med kreatininclearance 30 til 60 ml/minutt bør dosen reduseres med 50 %, hos pasienter med kreatininclearance mindre enn 30 ml/minutt bør dosen reduseres med 75 %.			
	Ingen interaksjonsstudie med kun ritonavir er tilgjengelig. I en interaksjonsstudie med friske frivillige med delamanid 100 mg to ganger daglig og lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i 14 dager, ble eksponeringen av delamanidmetabolitten DM-6705 økt med 30 %. På grunn av risikoen for forlenget QTc-intervall assosiert med DM-6705, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden			

	med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og ritonavir anses som nødvendig (se pkt. 4.4. og det henvises til preparatomtalen for delamanid).
Erytromycin, itrakonazol	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av erytromycin og itrakonazol. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når erytromycin og itrakonazol gis sammen med ritonavir.
Ketokonazol	200 daglig 500 q 12 ↑ 3,4-dobling ↑ 55 % timer
	Ritonavir hemmer CYP3A-mediert metabolisme av ketokonazol. På grunn av økning i forekomst av gastrointestinale og leverbivirkninger bør en dosereduksjon av ketokonazol vurderes når det gis sammen med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker.
Sulfametoksazol/ Trimetoprim ²	800/160, 500 q 12 ↓ 20 % / ↔ enkeldose timer ↑ 20 %
	Dosejustering av sulfametoksazol/trimetoprim ved samtidig behandling med ritonavir bør ikke være nødvendig.
Antipsykotika/Nevroleptika	
Klozapin, pimozid	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av klozapin og pimozid, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel vil trolig hemme CYP2D6. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av haloperidol, risperidon og tioridazin. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir.
Lurasidon	Konsentrasjoner av lurasidon forventes å øke på grunn av CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk med lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk av titonavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet (se pkt. 4.3).
β2-agonist (langtidsvirkende)	
Salmeterol	Ritonvair hemmer CYP3A4 og dermed er en uttalt økning i plasmakonsentrasjonen av salmeterol forventet. Derfor er samtidig bruk ikke anbefalt.
Kalsiumantagonister	
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir.
Endotelinantagonister	
Bosentan	Samtidig administrert bosentan og ritonavir kan øke maksimal konsentrasjon (C _{maks}) og arealet under kurven (AUC) for bosentan ved steady state.
Riociguat	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet på grunn av CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig administrering av riociguat og ritonavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til preparatomtalen for riociguat).
Ergotderivater	
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Samtidig gitt ritonavir vil trolig føre til økte konsentrasjoner av ergotderivater, og kombinasjonen er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Motilitetsregulerende	

legemidler

Cisaprid	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av cisaprid, og kombinasjonen er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
----------	--

HCV direktevirkende antivirale midler

Glekaprevir/ pibrentasvir	Serumkonsentrasjoner kan økes på grunn av P-glykoprotein, BCRP og OATP1B-hemming forårsaket av ritonavir. Samtidig bruk av glekaprevir/pibrentasvir og Ritonavir Accord er ikke anbefalt på grunn av økt risiko for ALT-forhøyning assosiert med økt eksponering av glekaprevir.
------------------------------	--

HCV-proteasehemmer

Simeprevir	200 q daglig dobling	100 q 12 timer	↑ 7,2-dobling	↑ 4,7- dobling
Ritonavir øker plasmakonsentrasjonen til simeprevir som et resultat av CYP3A4-hemming. Det er ikke anbefalt å bruke ritonavir samtidig med simeprevir.				

HMG-CoA-reduktasehemmere

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	HMG-CoA-reduktasehemmere som er sterkt avhengig av CYP3A-metabolisme, slik som lovastatin og simvastatin, er forventet å føre til utpreget økte plasmakonsentrasjoner når de gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker. Da økte konsentrasjoner av lovastatin og simvastatin kan disponere pasienter for myopati, inkludert rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A for metabolisme. Selv om elimineringen til rosuvastatin ikke er avhengig av CYP3A, er en økning i rosuvastatin rapportert ved samtidig bruk av ritonavir. Mekanismen til denne interaksjonen er ikke kjent, men den kan skyldes transportørhemming. Når atorvastatin eller rosuvastatin gis samtidig med ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel bør den laveste mulige dosen av atorvastatin eller rosuvastatin gis. Metabolismen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A og interaksjoner med ritonavir er ikke forventet. Hvis behandling med HMG-CoA-reduktasehemmere er nødvendig, anbefales pravastatin og fluvastatin.			
---	--	--	--	--

Hormonelle antikonseptiva

Etinyløstradiol	50 mikrog enkeltdose	500 q 12 timer	↓ 40 %	↓ 32 %
-----------------	-------------------------	-------------------	--------	--------

På grunn av reduksjoner i etinyløstradiolkonsentrasjoner bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonseptiva vurderes når det gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker. Ritonavir vil trolig endre livmorblødningsprofil og redusere effekten av prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol.

Immunsuppressiva

Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir gitt som en farmakokinetisk forsterker eller som et antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A4. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av ciklosporin, takrolimus eller everolimus. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med ritonavir.
-------------------------------------	--

Lipid-modifiserende legemidler

Lomitapid	CYP3A4-hemmere øker eksponeringen av lomitapid, hvor sterke hemmere øker eksponeringen ca. 27 ganger. Konsentrasjoner av lomitapid forventes å øke på grunn av ritonavirs CYP3A-hemming. Samtidig bruk av Norvir og lomitapid er kontraindisert (se
-----------	---

preparatomtale for lomitapid) (se pkt. 4.3).

Fosfodiesterasehemmere (PDE5)

Avanafil	50, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 13-dobling	↑ 2,4-dobling
Sildenafil	100, enkeltdose	500 q 12 timer	↑ 11-dobling	↑ 4-dobling
Tadalafil	20, enkeltdose	200 q 12 timer	↑ 124 %	↔
Vardenafil	5, enkeltdose	600 q 12 timer	↑ 49-dobling	↑ 13-dobling

Samtidig bruk av avanafil og ritonavir er **kontraindisert** (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av sildenafil for behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker bør skje med forsiktighet og doser av sildenafil skal ved ingen tilfeller overstige 25 mg per 48 timer (se også pkt. 4.4). Samtidig bruk av sildenafil og ritonavir er **kontraindisert** hos pasienter med pulmonal hypertensjon (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon og ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker bør skje med forsiktighet ved lave doser som ikke overstiger 10 mg tadalafil hver 72. time og med økt overvåkning for bivirkninger (se pkt. 4.4). Når tadalafil brukes samtidig med ritonavir hos pasienter med pulmonal hypertensjon, henvises det til preparatomtalen for tadalafil.

Samtidig bruk av vardenafil og ritonavir er **kontraindisert** (se pkt. 4.3).

Sedativa/hypnotika

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralt og parenteralt midazolam	Ritonavir gitt i kombinasjon vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam, og kombinasjonen er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Midazolam blir i stor grad metabolisert av CYP3A4. Samtidig bruk av ritonavir kan medføre betydelig økt konsentrasjon av midazolam. Ingen interaksjonsstudie er utført for samtidig bruk av ritonavir og benzodiazepiner. På grunnlag av data fra andre CYP3A4-hemmere forventes plasmakonsentrasjonen til midazolam å være signifikant høyere når midazolam gis peroralt. Derfor bør ritonavir ikke gis samtidig med peroralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet må utvises med samtidig bruk av ritonavir og parentralt midazolam. Data fra samtidig bruk av parentralt midazolam og andre proteasehemmere antyder en 3-4 ganger økning i midazolams plasmanivåer. Dersom ritonavir gis samtidig med parentralt midazolam bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som forsikrer nøye klinisk overvåkning og hensiktsmessig medisinsk kompetanse i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolom bør vurderes, spesielt hvis mer enn en enkelt dose med midazolam er gitt.			
Triazolam	0,125, enkeltdose	200, 4 doser	↑ > 20 dobling	↑ 87 %
Petidin	50, enkel peroral dose	500 q 12 timer	↓ 62 %	↓ 59 %
Norpetidinmetabolitt			↑ 47 %	↑ 87 %

Samtidig bruk av triazolam og ritonavir vil trolig føre til økte plasmakonsentrasjoner av triazolam, og kombinasjonen er derfor **kontraindisert** (se pkt. 4.3).

Bruk av petidin og ritonavir er **kontraindisert** på grunn av økte konsentrasjoner av metabolitten, norpetidin, som har både smertestillende og CNS-stimulerende aktivitet. Økte norpetidinkonsentrasjoner kan øke risiko for CNS-effekter (for eksempel

Alprazolam	anfall), se avsnitt 4.3 1, enkeltdose	200 q 12 timer, 2 dager	↑ 2,5 dobling	↔
		500 q 12 timer, 10 dager	↓ 12 %	↓ 16 %
Buspiron	Metabolismen til alprazolam var hemmet etter bruk av ritonavir. Etter bruk av ritonavir i 10 dager ble ingen hemmende effekt av ritonavir observert. Forsiktighet bør utvises de første dagene når alprazolam gis samtidig med ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller farmakokinetisk forsterker, før induksjonen av metabolismen til alprazolm er utviklet. Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av buspiron. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når buspiron gis samtidig med ritonavir.			
Legemidler mot søvnvansker				
Zolpidem	5	200, 4 doser	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem og ritonavir kan gis samtidig under nøye overvåkning for usedvanlig omfattende sedative effekter.				
Røykeavvenning				
Bupropion	150	100 q 12 timer	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 q 12 timer	↓ 66 %	↓ 62 %
Bupropion metaboliseres hovedsakelig av CYP2B6. Samtidig bruk av bupropion ved gjentatt dosering av ritonavir forventes å redusere nivåer av bupropion. Disse effektene betyr antagelig at metabolismen av bupropion induseres. Likevel, siden ritonavir også har vist å hemme CYP2B6 <i>in vitro</i> , bør den anbefalte dosen til bupropion ikke overskrides. I motsetning til langtidsbruk av ritonavir var det ingen signifikant interaksjon med bupropion etter korttidsbruk av lave doser med ritonavir (200 mg to ganger daglig i 2 dager). Dette tyder på at reduksjonen i konsentrasjoner av bupropion kan oppstå flere dager etter oppstart av samtidig bruk av ritonavir.				
Glukokortikoider				
Flutikasonpropionat, budesonid, triamkinolon til inhalasjon, injeksjon eller intranasal bruk.		Systemiske kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom og binyresuppresjon (plasmakortisolnivåene var redusert med 86 % i studien over) er rapporterte hos pasienter som har fått ritonavir sammen med inhalert eller intranasalt flutikasonpropionat. Lignende effekter kan også oppstå med andre kortikosteroider metabolisert via CYP3A, for eksempel budesonid og triamkinolon. Derfor er samtidig bruk av ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel eller som farmakokinetisk forsterker og disse glukokortikoidene ikke anbefalt med mindre behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med en nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som		

	ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.			
Deksametason	Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker eller som antiretroviralt legemiddel hemmer CYP3A. Det forventes å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av deksametason. Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når deksametason gis samtidig med ritonavir.			
Prednisolon	20	200 q 12 timer	↑ 28 %	↑ 9 %
	Nøye overvåkning av terapeutisk effekt og bivirkninger er anbefalt når prednison gis samtidig med ritonavir. AUC for metabolitten, prednisolon, økte med 37 % og 28 % etter henholdsvis 4 og 14 dager med ritonavir.			
Tyreoidea-hormonerstatningsbehandling				
Levotyroksin	Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller som indikerer en mulig interaksjon mellom legemidler som inneholder ritonavir og levotyroksin. Hos pasienter som blir behandlet med levotyroksin bør man kontrollere tyreoeastimulerende hormon (TSH) minimum den første måneden etter at man starter og/eller seponerer behandlingen med ritonavir.			
	1. Basert på sammenligning med parallellgruppe. 2. Sulfametoksazol ble gitt samtidig med trimetoprim.			

Kardiale og nevrologiske bivirkninger er rapportert når ritonavir er gitt sammen med disopyramid, meksiletin eller nefazodon. Muligheten for legemiddelinteraksjon kan ikke utelukkes.

Da ritonavir i høy grad er proteinbundet, bør man, i tillegg til de interaksjonene som er listet over, ta høyde for en mulig økt terapeutisk og toksisk effekt som følge av fortrengt proteinbinding av legemidler som brukes samtidig.

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Preparatomtalen for proteasehemmeren som brukes i kombinasjonen inneholder også viktig informasjon om interaksjoner med andre legemidler når ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker.

Protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister

Protonpumpehemmere og H₂-reseptorantagonister (for eksempel omeprazol eller ranitidin) kan redusere konsentrasjonen av samtidig gitte proteasehemmere. For ytterligere informasjon om effekten til samtidig gitte syrereduserende legemidler, se preparatomtalen for samtidig gitte proteasehemmere. På grunnlag av interaksjonsstudier med ritonavirforsterkede proteasehemmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) vil ikke samtidig gitt omeprazol eller ranitidin gi signifikant modifisering av ritonavirs effekt som farmakokinetisk forsterker, til tross for en liten reduksjon i eksponering (ca. 6 – 18 %).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Et stort antall (6100 levendefødte)) gravide kvinner ble eksponert for ritonavir under graviditet, av disse ble 2800 levendefødte eksponert i første trimester. Disse dataene refererer i hovedsak til tilfeller hvor ritonavir ble brukt i kombinasjonsterapi og ikke ved terapeutiske doser, men ved lavere doser som en farmakokinetisk forsterker for andre proteasehemmere. Disse begrensede dataene viser ingen økning i frekvensen av fødselsdefekter sammenlignet med hyppigheten observert via populasjonsbaserte overvåkningssystemer for fødselsdefekter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hvis det er klinisk behov for det, kan Ritonavir Accord brukes under graviditet.

Ritonavir har negative interaksjoner med prevensjonsmidler. Derfor bør en annen alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode brukes under behandlingen.

Amming

Begrensede publiserte data tilsier at ritonavir går over i morsmelk hos mennesker.

Det finnes ingen informasjon om effekten til ritonavir på det ammende barnet eller effekten av legemidlet på melkeproduksjon. På grunn av potensialet for (1) HIV-overføring (hos HIV-negative spedbarn), (2) utvikling av virusresistens (hos HIV-positive spedbarn) og (3) alvorlige bivirkninger hos et ammende spedbarn, skal kvinner som lever med hiv ikke amme sine spedbarn dersom de bruker Ritonavir Accord.

Fertilitet

Ingen data på effekten av ritonavir på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av ritonavir på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er en kjent bivirkning som skal tas i betraktning når man kjører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Bivirkninger forbundet med bruk av ritonavir som farmakokinetisk forsterker er avhengig av den spesifikk proteasehemmeren som gis samtidig. For ytterligere informasjon om bivirkninger, les preparatomtalen for den spesifikke proteasehemmeren som gis samtidig.

Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel

Bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring hos voksne pasienter

De mest hyppig rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk ritonavir alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler var gastrointestinale (inkludert diaré, kvalme, brekninger, abdominale smerter (øvre og nedre)), nevrologiske forstyrrelser (inkludert parestesi og oral parestesi) og utmattelse (fatigue)/asteni.

Bivirkningstabell

Det er rapportert om følgende bivirkninger av moderat til sterk grad med mulig eller sannsynlig forbindelse til ritonavir. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger med ikke kjent er identifiserte via bivirkningsrapporteringer etter markedsføring.

Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne pasienter		
Organklasser	Frekvens	Bivirkning

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Redusert leukocytaltall, redusert mengde hemoglobin, redusert nøytrofiltall, forhøyet eosinofiltall, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Forhøyet nøytrofiltall
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitet inkludert urtikaria og ansiktsødem
	Sjeldne	Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, urinsyregikt, ødemer og perifere ødemer, dehydrering (vanligvis i tilknytning til gastrointestinale symptomer)
	Mindre vanlige	Diabetes mellitus
	Sjeldne	Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi, oral og perifer parestesi, hodepine, svimmelhet, perifer nevropati
	Vanlige	Søvnløshet, angst, forvirring, oppmerksomhetsforstyrrelser, synkope, krampeanfoll
Øyesykdommer	Vanlige	Uklart syn
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon inkludert ortostatisk hypotensjon, kalde ekstremiteter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Faryngitt, orofaryngale smerter, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter (øvre og nedre), kvalme, diaré (inkludert alvorlig med elektrolyttforstyrrelser), oppkast, dyspepsi
	Vanlige	Anoreksi, flatulens, munnsår, gastrointestinal blødning, gastroøsofagal reflukssykdom, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt (inkludert økt ASAT, ALAT, Gamma-GT), forhøyet bilirubin i blod (inkludert gulsott)

Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makropapulært)
	Vanlige	Akne
	Sjeldne	Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi og rygg smerter
	Vanlige	Myositt, rabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøyet kreatinfosfokinase (CPK)
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Økt urinering, nedsatt nyrefunksjon (for eksempel oliguri, forhøyet kreatinin)
	Mindre vanlige	Akutt nyresvikt
	Ikke kjent	Nefrolitiasis
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Utmattelse (fatigue) inkludert asteni, flushing, varmekfølelse
	Vanlige	Feber, vekttap
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyet amylase, redusert fritt og totalt tyroksin
	Mindre vanlige	Forhøyet glukose, forhøyet magnesium, forhøyet alkalisk fosfatase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Stigning i levertransaminaser utover 5 ganger øvre normalgrense, klinisk hepatitt og gulsott er sett hos pasienter som fikk ritonavir alene eller i kombinasjon med andre retrovirale legemidler.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pankreatitt er observert hos pasienter som behandles med ritonavir, inklusive dem som utviklet hypertriglyseridemi. Fatale tilfeller er rapportert. Risikoen for pankreatitt og forhøyede triglyserider synes å være tilstede ved fremskreden HIV-infeksjon (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen av ritonavir hos barn fra 2 år og eldre er tilsvarende som observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er begrenset erfaring fra overdosering av ritonavir. En pasient som deltok i klinisk utprøving, tok ritonavir 1500 mg/dag i to dager og rapporterte om parestesier. Disse forsvant etter reduksjon av dosen. Et tilfelle av nyresvikt med eosinofili er rapportert.

Tegn på toksisitet observert hos dyr (mus og rotter) var nedsatt aktivitet, ataksi, dyspné og tremor.

Håndtering

Det finnes intet spesifikt antidot mot ritonavir. Behandling av overdosering bør inkludere overvåking av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske tilstand. På bakgrunn av ritonavirs oppløselighetsegenskaper og muligheten for transintestinal eliminasjon er ventrikkelaspirasjon og nedsetting av kull også foreslått. Da ritonavir i utstrakt grad metaboliseres i leveren og er sterkt proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse vil kunne bidra noe særlig til eliminering av ritonavir.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, direkte virkende antivirale midler, proteasehemmere, ATC-kode J05A E03

Ritonavir gitt som farmakokinetisk forsterker

Farmakokinetisk forsterkning med ritonavir er basert på dets aktivitet som en potent hemmer av CYP3A-mediert metabolisme. Grad av forsterkning er relatert til metabolismevei for proteasehemmeren som gis samtidig og proteasehemmerens innvirkning på metabolismen til ritonavir. Maksimal hemming av metabolismen til proteasehemmeren som gis samtidig er vanligvis oppnådd med doser av ritonavir på 100 mg daglig til 200 mg to ganger daglig, avhengig av proteasehemmeren som gis samtidig. For ytterligere informasjon om ritonavirs effekt på metabolismen til proteasehemmeren som gis samtidig se pkt. 4.5 og les preparatomtalen for de spesifikke proteasehemmere som gis samtidig.

Ritonavir gitt som antiretroviralt legemiddel

Ritonavir er en peroralt aktiv peptidomimetisk hemmer av aspartylproteasene som finnes i HIV-1 og HIV-2. Hemming av HIV-protease setter enzymet ut av stand til å produsere *gag-pol*-polyproteinets forløper. Dermed produseres HIV-partikler med umoden morfologi, som ikke er i stand til å starte en ny omgang infeksjon. Ritonavir har selektiv affinitet til HIV-protease og har lite hemmende aktivitet overfor humane aspartylproteaser.

Ritonavir var den første proteasehemmer (godkjent i 1996) som fikk effekten bevist i en studie med kliniske endepunkter. Ritonavir er utbredt brukt i klinisk praksis som farmakokinetisk forsterker av andre proteasehemmere på grunn av ritonavirs hemmende metabolske egenskaper (se pkt. 4.2).

Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg engang daglig) krysskontrollert studie hos 45 friske forsøkspersoner med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95% øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to ganger daglig. Ved dag 3 var eksponeringen av ritonavir 1,5 ganger høyere enn det som var observert med 600 mg to ganger daglig ved steady state. Ingen av forsøkspersonene opplevde økning i QTcF ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensiell kliniske terskelen på 500 msek. Beskjeden forlengelse av PR-intervallet ble også sett hos pasienter som fikk lopinar/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene fra baseline i PR-intervall var fra 11,0 til 24,0 msek i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimalt PR-intervall var 252 msek og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk ble observert (se pkt. 4.4).

Resistens

Kulturer av HIV-1 som er resistente mot ritonavir, er selektert *in vitro* og isolert fra pasienter behandlet med terapeutiske doser av ritonavir. Reduksjon i den antiretrovirale aktiviteten til ritonavir er hovedsakelig forbundet med proteasemutasjonene V82A/F/T/S og I84V. Akkumulering av andre mutasjoner i proteasegenene (inklusive posisjonene 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidra til resistens mot ritonavir. Generelt, mens mutasjoner forbundet med resistens mot ritonavir akkumuleres, avtar sannsynligheten for at det velges andre proteasehemmere på grunn av kryssresistens. Preparatomtalen for andre proteasehemmere eller offentlige, kontinuerlige oppdateringer bør sjekkes for spesifikk informasjon om proteasemutasjoner forbundet med redusert respons på disse legemidlene.

Kliniske farmakodynamiske data

Virkningen av ritonavir (alene eller sammen med andre antiretrovirale substanser) på biologiske markører på sykdomsaktivitet, f.eks. CD4-tall og viralt RNA, ble vurdert i flere studier med HIV-1 smittede pasienter. Følgende studier er de viktigste:

Voksne

En kontrollert studie, ferdig i 1996, med ritonavir som tilleggsbehandling hos HIV-1 pasienter, som hadde gjennomgått intensiv behandling med nukleosidanaloger og hadde CD4-tall ≤ 100 celler/mikrol, viste en reduksjon i dødelighet og AIDS-definerende hendelser. Sammenlignet med utgangsverdiene var den gjennomsnittlige endring i HIV-RNA-nivåene etter 16 uker $-0,79 \log_{10}$ (maksimalt gjennomsnittlig fall: $1,29 \log_{10}$) i ritonavirgruppen og $-0,01 \log_{10}$ i kontrollgruppen. De mest brukte nukleosider i dette forsøket var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et forsøk, ferdig i 1996, med pasienter med mindre fremskreden HIV-1 infeksjon (CD4 200-500 celler/mikrol) uten forutgående antiretroviral behandling, ga ritonavir alene eller i kombinasjon med zidovudin nedsatt virusmengde i plasma samt økt CD4-tall. Sammenlignet med utgangsverdiene var den gjennomsnittlige endringen i HIV-RNA etter 48 uker $-0,88 \log_{10}$ for ritonavirgruppen, $-0,66 \log_{10}$ for gruppen ritonavir + zidovudin og $-0,42 \log_{10}$ for zidovudingruppen.

På grunn av muligheten for resistensutvikling, som beskrevet i pkt. 4.1, bør fortsatt behandling med ritonavir vurderes i forhold til virusmengde.

Barn

I en åpen studie, ferdig i 1998, med HIV-smittede, klinisk stabile barn ble det sett en signifikant forskjell ($p = 0,03$) i påvisbare RNA-nivåer etter en 48-ukers trippelbehandling (ritonavir, zidovudin og lamivudin).

I en studie, ferdig i 2003, fikk 50 HIV-1-infiserte barn fra 4 uker til 2 år som ikke tidligere hadde blitt behandlet med proteasehemmer og lamivudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m² hver 12. time samtidig med zidovudin 160 mg/m² hver 8. time og lamivudin 4 mg/kg hver 12. time. "Intent to

treat"-analyser viste at 72 % og 36 % av pasientene oppnådde reduksjon i plasma-HIV-1-RNA på ≤ 400 kopier/ml henholdsvis ved ukene 16 og 104. Det var lik respons for begge doseringsregimer og uavhengig av pasientalder.

I en studie, ferdig i 2000, fikk 76 HIV-1 infiserte barn fra 6 måneder til 12 år som ikke tidligere hadde blitt behandlet med proteasehemmer og lamivudin og/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m² hver 12. time samtidig med lamivudin og stavudin. "Intent to treat"-analyser viste at 50 % og 57 % av pasientene, henholdsvis i 350 og 450 mg/m² dosegruppene, oppnådde reduksjon i plasma-HIV-1-RNA på ≤ 400 kopier/ml ved uke 48.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det finnes ingen parenteral formulering av ritonavir, derfor er omfanget av absorpsjon og den absolutte biotilgjengelighet ikke målt. Farmakokinetikken til ritonavir ved gjentatt dosering ble undersøkt hos ikke-fastende HIV-positive voksne forsøkspersoner. Ved gjentatt dosering er akkumuleringen av ritonavir noe mindre enn forventet, sammenlignet med enkeltdoser. Dette skyldes en tids- og doseavhengig økning i *clearance* (Cl/F). Minimumskonsentrasjonene av ritonavir faller over tid, muligens grunnet enzyminduksjon, men viste å stabilisere seg etter 2 uker. Tid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) forble konstant, ca. 4 timer, med økende dose. Nyreclearance var gjennomsnittlig $< 0,1$ l/time og var relativt konstant gjennom doseringsintervallet.

De farmakokinetiske parameterne observert ved forskjellige doseringer med ritonavir alene er vist i tabellen under. Plasmakonsentrasjonen av ritonavir etter matinntak er den samme etter administrasjon av en 100 mg tablett og en 100 mg myk gelatinkapsel.

Doseringer med ritonavir					
	100 mg en gang daglig	100 mg to ganger daglig ¹	200 mg en gang daglig	200 mg to ganger daglig	600 mg to ganger daglig
C_{maks} (mikrog/ml)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,6$
C_{min}	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
AUC_{12} eller 24 (mikrog • time/ml)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (time)	~5	~5	~4	~8	~3 til 5
Cl/F (L/time)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$
¹ Vist som geometriske gjennomsnittsverdier. NB! Alle dosene med ritonavir var gitt etter et måltid.					

Effekt av mat på peroral absorpsjon

Mat reduserer til en viss grad biotilgjengeligheten av ritonavir. Administrasjon av en 100 mg enkeltdose av ritonavir sammen med et moderat fettholdig måltid (857 kcal, 31 % kalorier fra fett) eller et fettrikt måltid (907 kcal, 52 % kalorier fra fett) var forbundet med et gjennomsnittlig fall på 20-23 % i ritonavirs AUC og C_{max} .

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for ritonavir (V_B/F) er omtrent 20 - 40 l etter en enkelt dose på 600 mg. Proteinbindingsgraden for ritonavir i humant plasma ble fastslått til ca. 98-99 %. Plasmaproteinbindingsgraden er konstant for konsentrasjoner fra 1,0-100 mikrog/ml. Ritonavir

bindes både til humant surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med forholdsvis lik affinitet.

Studier av vevsfordistribusjon med ^{14}C -merket ritonavir hos rotter, viste at lever, binyrer, bukspyttkjertel, nyrer og skjoldbruskkjertel hadde de høyeste konsentrasjonene av ritonavir. Ritonavir er distribuert mellom vev og plasma i et forhold på tilnærmet 1:1, målt i lymfeknuter hos rotte, noe som tyder på at ritonavir distribueres til lymfatisk vev. Ritonavir går i minimal grad over blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon

Ritonavir metaboliseres i utstrakt grad av leverens cytokrom-P-450-system, primært av isoenzym CYP3A-familien, og i noe mindre grad av isoformen CYP2D6. Dyrestudier samt *in vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerte at ritonavir primært var gjenstand for oksidativ metabolisme. Fire metabolitter av ritonavir er identifisert hos mennesker. Isopropyltiazo-loksidasjonsmetabolitten (M-2) er hovedmetabolitt og har en antiviral effekt som er sammenlignbar med modersubstansens effekt. AUC for M-2-metabolitten var imidlertid bare ca. 3 % av modersubstansens AUC.

Lave doser med ritonavir har vist stor effekt på farmakokinetikken til andre proteasehemmere (og andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4) og andre proteasehemmere kan ha innvirkning på farmakokinetikken til ritonavir (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Humanstudier med radioaktivt merket ritonavir viste at ritonavir hovedsakelig elimineres via det hepatobiliære system da ca. 86 % av merkingen ble gjenfunnet i feces, hvorav en del anses å være uabsorbert ritonavir. Utskillelse av ritonavir via nyrene er underordnet. Dette var i overensstemmelse med resultatene fra dyreforsøk.

Spesielle populasjoner

Det kunne ikke registreres klinisk signifikante forskjeller i AUC eller $C_{\max}$ mellom kvinner og menn. Farmakokinetiske parametere for ritonavir hadde ingen statistisk signifikant sammenheng med kroppsvekt eller kroppsmasse. Ritonavir gitt i en dose på 100 mg i kombinasjon med lopinavir eller gitt i høyere doser i fravær av andre proteasehemmere til pasienter mellom 50 og 70 år, gir plasmakonsentrasjoner tilsvarende de som er observert hos yngre pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatt dosering av ritonavir til friske forsøkspersoner (500 mg to ganger daglig) og pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon («Child Pugh» grad A og B, 400 mg to ganger daglig), var eksponeringen av ritonavir etter dosenormalisering ikke vesentlig forskjellig mellom de to gruppene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske parametere for ritonavir er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Da nyreclearance for ritonavir er ubetydelig, er ingen forandringer i totalclearance forventet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Barn

Farmakokinetiske parametere ved steady state er studert hos HIV-infiserte barn over 2 år, som fikk ritonavir 250 – 400 mg/m² to ganger daglig. Ritonavirkonsentrasjonene etter 350 – 400 mg/m² to ganger daglig hos barn ble funnet å være sammenlignbare med konsentrasjoner hos voksne som fikk 600 mg (cirka 330 mg/m²) to ganger daglig. I disse gruppene var nyreclearance (CL/F/m²) for ritonavir ca 1,5 til 1,7 ganger høyere hos pasienter over to år enn hos voksne.

Farmakokinetiske parametere ved steady-state er studert hos HIV-infiserte barn under 2 år, som fikk ritonavir 350 – 400 mg/m² to ganger daglig. Ritonavirkonsentrasjonene i denne studien var veldig variable og noe lavere enn de som ble funnet hos voksne som fikk 600 mg (cirka 330 mg/m²) to ganger daglig. I disse gruppene falt nyreclearance (CL/F/m²) for ritonavir med alder, med medianverdier på 9,0 l/time/m² hos barn yngre enn 3 måneder, 7,8 l/time/m² hos barn mellom 3 og 6

måneder og 4,4 l/time/m² hos barn mellom 6 og 24 måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatte dosering hos dyr viste at lever, netthinne, skjoldbruskkjertel og nyrer er de viktigste målorganene. Leverforandringene var levercellulære, biliære og fagocytiske og var ledsaget av økte leverenzymverdier. Hyperplasi av retinalpigmentepitel (RPE) og degenerering av retina ble registrert i alle studier med ritonavir hos gnagere, men forekom ikke hos hund.

Ultrastrukturelle tegn antyder at forandringene i retina kan være sekundære til fosfolipidose. Det kunne imidlertid ikke påvises legemiddelrelaterte øyeforandringer i kliniske studier. Alle forandringer i skjoldbruskkjertelen var reversible ved seponering av ritonavir. Kliniske studier har ikke vist klinisk signifikante endringer i skjoldbruskkjertelfunksjonsprøver. Nyreforandringer, inkludert tubulær degenerasjon, kronisk betennelse og proteinuri, ble registrert hos rotter. Dette tolkes som forårsaket av en arts spesifikk, spontan sykdom. Ingen klinisk signifikante nyreforandringer ble påvist i kliniske studier.

Utviklingstoksisitet som ble observert hos rotter (embryoletalitet, redusert kroppsvekt hos foster, ossifikasjonsforsinkelser og visceralforandringer, inklusiv forsinket testikkelnedfall) har i hovedsak funnet sted ved en maternelt toksisk dose. Utviklingstoksisitet som ble observert hos kaniner (embryoletalitet, redusert kullstørrelse, redusert kroppsvekt hos foster) har funnet sted ved en maternelt toksisk dose.

Ritonavir er ikke funnet å være mutagent eller klastogent i en serie av *in vitro*- og *in vivo*-målinger, herunder Ames bakterielle tilbakemutasjonsmåling ved hjelp av *S. Typhimurium* og *Escherichia Coli*, muselymfomtesten, mikrokjernetesten hos mus og måling av kromosomendringer i humane lymfocytter.

Langtids karsinogenitetsstudier av ritonavir i mus og rotte viste potensiale for utvikling av tumorer for de testede artene, men dette anses å være irrelevant for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablett:

Kopovidon

Sorbitanlaurat (E493)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri

Natriumstearyl fumarat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol Hydroksypropylcellulose (E463)

Talkum (E553b)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Blister: 2 år.

Flaske: 3 år.

Etter første anbrudd av boksen: 120 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)'

Ritonavir Accord tabletter er pakket i hvite høytetthetspolyetylen (HDPE)-bokser med hvite, barnesikrede (skrulokk) polypropylenlokk og i Alu-Alu blisterpakning.

Pakningsstørrelser:

HDPE-flaske: 30, 90 og 120 tabletter.

Blisterpakning: 30x1, 90x1 og 120x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

16-11260

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2017

Dato for siste fornyelse: 8. oktober 2020

10. OPPDATERINGSDATO

14.03.2024