

6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ritonavir "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30402

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ritonavir "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg ritonavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, kapselformede, filmovertrukne tabletter med en dimension på ca. 17,1 mm i længden og 9,1 mm i bredden, præget med 'H’ på den ene side og ‘R9' på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ritonavir er indiceret sammen med andre antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-1-inficerede patienter (voksne og børn, der er 2 år og ældre).

**4.2 Dosering og administration**

Ritonavir bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Ritonavir indgives oralt og bør indtages sammen med et måltid (se pkt. 5.2).

Ritonavir "Accord" tabletter skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

Dosering

*Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker*

Når ritonavir bruges som farmakokinetisk forstærker sammen med andre proteasehæmmere, skal det ske under hensyntagen til produktresuméet for den pågældende proteasehæmmer.

Følgende hiv-1-proteasehæmmere er godkendt til brug med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker ved de angivne doser.

Voksne

* 600 mg amprenavir to gange daglig med 100 mg ritonavir to gange daglig
* 300 mg atazanavir en gang daglig med 100 mg ritonavir en gang daglig
* 700 mg fosamprenavir to gange daglig med 100 mg ritonavir to gange daglig
* Lopinavir formuleret sammen med ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg eller 800 mg/200 mg
* mg saquinavir to gange daglig med 100 mg ritonavir to gange daglig hos ART-erfarne patienter. Hos ART-naive patienter påbegyndes behandlingen med saquinavir 500 mg to gange daglig og ritonavir 100 mg to gange daglig i de første 7 dage og derefter saquinavir 1.000 mg to gange daglig og ritonavir 100 mg to gange daglig.
* 500 mg tipranavir to gange daglig med 200 mg ritonavir to gange daglig. Tipranavir med ritonavir bør ikke bruges til behandlings-naive patienter.
* Darunavir 600 mg to gange daglig med ritonavir 100 mg to gange daglig daglig til patienter, der tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne patienter).
* Darunavir 800 mg en gang daglig med ritonavir 100 mg en gang daglig kan bruges til visse ART-erfarne patienter. Se produktresumé for darunavir for yderligere information om en gang daglig dosering hos ART-erfarne patienter.
* Darunavir 800 mg en gang daglig med ritonavir 100 mg en gang daglig til ART-naïve patienter.

*Børn og unge*

Ritonavir "Accord" anbefales til børn på 2 år og derover. For yderligere dosisanbefalinger henvises til produktinformationen for andre proteasehæmmere godkendt til indgivelse sammen med ritonavir.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion:* Da ritonavir primært metaboliseres i leveren, kan ritonavir være egnet til anvendelse med forsigtighed som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nyreinsufficiens alt efter, hvilken proteasehæmmer det konkret gives sammen med. Eftersom ritonavirs nyreclearance er minimal, forventes der dog ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. For konkrete oplysninger om dosering til patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir.

Nedsat leverfunktion

Ritonavir "Accord" bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker til patienter med inkompenseret leversygdom (se pkt.4.3). Da der ikke er gennemført farmakokinetiske studier på patienter med stabil alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) uden dekompensation, bør der udvises forsigtighed, når ritovanir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, da forhøjede niveauer af den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, kan forekomme. Konkrete anbefalinger vedrørende brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker til patienter med nedsat leverfunktion afhænger af den proteasehæmmer, det gives sammen med. Produktresuméet for den proteasehæmmer, der gives sammen med ritonavir, bør gennemgås med hensyn til konkrete oplysninger om dosering til denne patientgruppe.

**Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof**

*Voksne*

Den anbefalede dosis af Ritonavir "Accord" er 600 mg (6 tabletter) to gange daglig (ialt 1200 mg per dag) oralt.

Gradvis dosisforøgelse af ritonavir i behandlingens begyndelse kan medvirke til at øge tolerancen. Behandling bør indledes med 300 mg (3 tabletter) to gange daglig i en periode på 3 dage og øges gradvist med 100 mg (1 tablet) to gange daglig op til 600 mg to gange daglig over en periode på højst 14 dage. Patienter bør i 3 dage gives en dosis på 300 mg to gange daglig.

*Børn og unge (2 år og ældre)*

Den anbefalede dosering ritonavir til børn er 350 mg/m2 oralt to gange daglig og bør ikke overstige 600 mg to gange daglig. Ritonavir bør påbegyndes med 250 mg/ m2 og øges med 2 til 3 dages mellemrum med 50 mg/ m2 to gange daglig. (Andre lægemiddelformer/-styrker kan være mere passende for administration til denne population).

Til ældre børn er det muligt at udskifte vedligeholdelsesdosis af pulver til oral suspension med tabletter.

Doseringskonvertering fra pulver til oral suspension til tabletter til børn

|  |  |
| --- | --- |
| **Dosis af pulver til oral suspension** | **Tablet-dosis** |
| 176 mg (17,6 ml) to gange dagligt | 200 mg om morgenen og 200 mg om aftenen |
| 262,5 mg (26,4 ml) to gange dagligt | 300 mg om morgenen og 300 mg om aftenen |
| 350 mg (35,0 ml) to gange dagligt | 400 mg om morgenen og 300 mg om aftenen |
| 438 mg (43,8 ml) to gange dagligt | 500 mg om morgenen og 400 mg om aftenen |
| 526 mg (52,6 ml) to gange dagligt | 500 mg om morgenen og 500 mg om aftenen |

Ritonavir bør ikke anvendes til børn under 2 år pga. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning.

Særlige populationer

*Ældre*

Farmakokinetiske data har indikeret, at dosisjustering ikke er nødvendig hos ældre patienter (se punkt 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er i øjeblikket ingen specifikke data for denne patientgruppe, og der kan derfor ikke gives konkrete anbefalinger vedrørende dosering. Nyreclearance af ritonavir er minimal. Derfor forventes der ikke noget fald i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da ritonavir i høj grad er proteinbundet, er det usandsynligt, at der vil ske nogen væsentlig udskillelse af ritonavir gennem hæmodialyse eller peritonealdialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Ritonavir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Farmakokinetiske data indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ritonavir må ikke gives til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af ritonavir hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De på nuværende tidspunkt tilgængelige data er beskrevet i afsnit 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, skal produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer konsulteres med hensyn til kontraindikationer.

Ritonavir bør ikke gives som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof til patienter med inkompenseret leversygdom.

*In vitro-* og *in vivo*-studier har vist, at ritonavir i betydelig grad hæmmer CYP3A- og CYP2D6-medierede biotransformationer. Anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret, når de anvendes sammen med ritonavir og, medmindre andet er angivet, er kontraindikationen baseret på ritonavirs evne til at hæmme metabolismen af det samtidigt indgivne lægemiddel, hvilket medfører øget eksponering over for det samtidigt indgivne lægemiddel samt risiko for klinisk signifikante bivirkninger.

Ritonavirs enzymforstærkende effekt kan være dosisafhængig. For nogle produkter kan kontraindikationer være mere relevante, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof end når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker (f.eks. rifabutin og voriconazol):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Lægemiddelklasse | Lægemidler i klassen | Rationale |
| Forhøjet eller nedsat koncentration af samtidigt indgivet lægemiddel | | |
| α1- adrenerge antagonister | Alfuzosin | Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension (se pkt. 4.5). |
| Analgetika | Pethidin, propoxyphen | Forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin og propoxyphen. Derved forøges risikoen for alvorlig respiratorisk depression eller hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger af disse midler. |
| Midler mod angina pectoris | Ranolazin | Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5). |
| Midler mod cancer | Neratinib  Venetoclax | Forhøjede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.5).  Forhøjede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysisyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5). |
| Antiarytmika | Amiodaron, bepridil,  dronedaron,  encainid, flecainid, propafenon, kinidin | Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin. Derved forøges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger af disse midler. |
| Antibiotika | Fusidinsyre | Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre og ritonavir. |
| Midler mod urinsyregigt | Colchicin | Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5). |
| Antihistaminer | Astemizol, terfenadin | Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfanadin. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler. |
| Antimykobakterielle lægemidler | Rifabutin | Samtidig anvendelse af ritonavir (500 mg to gange daglig) doseret som et antiretro-viralt stof og rifabutin er kontraindiceret på grund af en stigning i rifabutinserum-koncentrationer og risiko for bivirkning-er, herunder uveitis (se pkt. 4.4).  Anbefalinger vedrørende anvendelse af ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker i kombination med rifabutin er angivet i pkt. 4.5. |
| Antipsykotika/neuroleptika | Lurasidon  Clozapin, pimozid | Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).  Forhøjede plasmakoncentrationer af clozapin og pimozid. Derved forøges risikoen for alvorlige hæmatologiske anormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger af disse midler. |
|  | Quetiapin | Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5). |
| Sekalealkaloider | Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin | Forhøjede plasmakoncentrationer af ergotaminderivater, som medfører akut toksikologisk ergotisme, herunder vasospasmer og iskæmi. |
| Peristaltikfremmende middel | Cisaprid | Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved forøges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse midler. |
| Lipidmodificerende stoffer  HMG-CoA-reduktasehæmmere | Lovastatin, simvastatin | Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin; Derved forøges risikoen for myopati, heriblandt rhabdomyolysis (se pkt. 4.5). |
| Mikrosomal triglycerid  transfer protein  (MTTP) hæmmer | Lomitapid | Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5). |
| PDE5-hæmmer | Avanafil | Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5). |
|  | Sildenafil | Kontraindiceret, når det kun anvendes til behandling af pulmonal hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Derved stiger den potentielle risiko for sildenafil-associerede bivirkninger (som inkluderer hypotension og synkope). Se pkt 4.4 og pkt 4.5 vedrørende samtidig indgift af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion. |
|  | Vardenafil | Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5). |
| Sedativa/hypnotika | Clorazepat, diazepam,  estazolam, flurazepam, oral midazolam og triazolam | Forhøjede plasmakoncentrationer af clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam og triazolam. Derved forøges risikoen for alvorlige sedation og respirationsdepression forårsaget af disse midler. For advarsler vedrørende parenteral administreret midazolam, se pkt. 4.5). |
| Formindsket koncentration af ritonavir | | |
| Naturlægemidler | Perikon | Naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) på grund af risikoen for nedsatte plasmakoncentrationer og nedsat klinisk effekt af ritonavir (se pkt. 4.5). |

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ritonavir helbreder hverken hiv-1-infektion eller AIDS. Patienter, der får ritonavir eller anden antiretroviral behandling, kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-1-infektion.

Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker med andre proteasehæmmere, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for netop den proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres.

**Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker**

Patienter med kronisk diarré eller malabsorption

Supplerende overvågning anbefales i tilfælde af diarré. Den relativt hyppige forekomst af diarré under ritonavirbehandling kan hæmme optagelsen og virkningen (på grund af nedsat compliance) af ritonavir eller andre lægemidler, der indtages samtidig. Alvorlig vedvarende opkastning og/eller diarré i forbindelse med ritonavir kan også påvirke nyrefunktionen. Det anbefales at kontrollere nyrefunktionen hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hæmofili

Der er rapporteret forøget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, som er behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev i tillæg givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var blevet afbrudt. En kausal relation er blevet udarbejdet, mens virkningsmekanismen ikke er blevet klarlagt. Hæmofilipatienter skal derfor være opmærksomme på muligheden for øget blødningsrisiko.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipid- og glucoseniveauer i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt, mens der med hensyn til vægtøgning ikke er stærk evidens for en relation til en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet henvises der til eksisterende hiv-behandlingsretningslinjer. Forhøjede lipidniveauer skal behandles klinisk passende.

Pankreatit

Pankreatit bør overvejes, hvis der optræder kliniske symptomer (kvalme, opkastning, mavesmerter) eller unormale laboratorieværdier (f.eks. forhøjede serumlipase- eller amylaseværdier), som kan tyde på pankreatit. Patienter med disse tegn eller symptomer bør vurderes, og behandlingen med Ritonavir "Accord" bør seponeres, hvis diagnosen pankreatit stilles (se pkt. 4.8).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumocystis jiroveci pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Leversygdom

Ritonavir bør ikke gives til patienter med inkompenseret leversygdom (se pkt. 4.2). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt letale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse lægemidler konsulteres.

Patienter med pre-eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Nyresygdom

Eftersom ritonavirs renale clearance er minimal, forventes der ikke noget fald i den totale clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 4.2).

Der er rapporteret om nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og påvirkning af proksimale tubuli (inklusive Fanconi syndrom) ved klinisk brug af tenofovirdisoproxilfumarat (DF) (se pkt. 4.8).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Forlængelse af PR-intervallet

Hos nogle raske voksne individer har ritonavir vist sig at forårsage beskeden asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atroventrikulær blok i forbindelse med lopinavir/ritonavir-behandling hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser samt hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Ritonavir "Accord" bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

**INTERAKTION MED ANDRE LÆGEMIDLER**

**Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof**

Der skal tages hensyn til advarsler og forsigtighedsregler, når ritonavir anvendes som et antiretroviralt stof. Det kan ikke forudsættes, at følgende advarsler og forsigtighedsregler også gælder, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker ved niveauet 100 mg og 200 mg. Når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, bør de fuldstændige oplysninger vedrørende advarsler og forsigtighedsregler, der gælder for den pågældende proteasehæmmer, tages i betragtning, og derfor skal pkt. 4.4 i produktresuméet for den konkrete proteasehæmmer konsulteres for at afgøre, om nedenstående oplysninger er gældende.

PDE5-hæmmere

Ordination af sildenafil eller tadalafil til behandling af erektil dysfunktion til patienter, som er i behandling med ritonavir, bør ske med særlig forsigtighed. Samtidig indgift af ritonavir og disse lægemidler forventes at øge koncentrationen af PDE5-hæmmer betydeligt og kan resultere i relaterede bivirkninger, f.eks. hypotension og forlænget erektion (se pkt. 4.5).

Administration af avanafil eller vardenafil sammen med ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er kontraindiceret til patienter med pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

HMG-CoA-reduktasehæmmere

Metaboliseringen af HMG-CoA-reduktasehæmmerne simvastatin og lovastatin er i høj grad afhængig af CYP3A. Samtidig anvendelse af ritonavir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceretpå grund af øget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Der skal også udvises forsigtighed, og mindskede doser skal overvejes, hvis ritonavir anvendes samtidig med atorvastatin, som i mindre udstrækning metaboliseres af CYP3A. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksposition med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. De laveste doser af atorvastatin eller rosuvastatin skal administreres, når de bruges sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt middel. Metabolismen af pravastatin og fluvastatin er ikke afhængig af CYP3A, og der forventes ikke interaktioner med ritonavir. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

Colchicin

Der er indberettet livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet med colchicin og potente CYP3A-hæmmere såsom ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Digoxin

Ordination af ritonavir til patienter i behandling med digoxin bør ske med særlig forsigtighed, da samtidig indgift af ritonavir og digoxin forventes at øge digoxinkoncentrationerne. De øgede digoxinkoncentrationer kan mindskes med tiden (se pkt. 4.5).

For patienter, som allerede tager digoxin, når behandling med ritonavir påbegyndes, bør digoxindosen reduceres til halvdelen af patientens normale dosis, og patienterne bør følges nøjere end normalt i adskillige uger efter påbegyndelse af samtidig indgift af ritonavir og digoxin.

For patienter, der allerede tager ritonavir, når behandling med digoxin påbegyndes, bør digoxin introduceres mere gradvist end normalt. Digoxinkoncentrationerne bør overvåges mere intensivt end normalt i denne periode, med dosisjusteringer efter behov, baseret på kliniske og elektrokardiografiske resultater og fundne digoxinkoncentrationer.

Ethinylestradiol

Barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler bør overvejes, når ritonavir indgives i terapeutiske eller lave doser, da ritonavir sandsynligvis vil nedsætte virkningen og ændre den uterine blødningsprofil ved indgift sammen med antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol.

Glukokortikoider

Samtidig anvendelse af ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Trazodon

Ordination af ritonavir til patienter, der er i behandling med trazodon, bør ske med særlig forsigtighed. Trazodon er et CYP3A4-substrat, og samtidig indgift af ritonavir forventes at øge trazodonkoncentrationerne. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er observeret i interaktionsstudier med enkeltdoser på raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 4.5).

Rivaroxaban

Det anbefales ikke at bruge ritonavir til patienter, som får rivaroxaban, på grund af øget risiko for blødning (se pkt. 4.5).

Riociguat

Samtidig brug af riociguat og ritonavir frarådes på grund af en potentiel stigning i eksponeringen for riociguat (se punkt 4.5).

Vorapaxar

Samtidig brug af vorapaxar og ritonavir frarådes på grund af en potentiel stigning i eksponeringen for vorapaxar (se punkt 4.5).

Bedaquilin

Potente CYP3A4-hæmmere såsom proteasehæmmere kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Derfor bør kombination af bedaquilin og ritonavir undgås. Hvis fordelene opvejer risikoen, kan samtidig administration af bedaquilin og ritonavir dog foretages med forsigtighed. Hyppigere elektrokardiogram-monitorering og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Delamanid

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket har været sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir anses for at være nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering i hele delamanidbehandlingsperioden (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

**Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker**

Interaktionsprofilen for hiv-proteasehæmmere ved samtidig indgift af lave doser af ritonavir afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

For en beskrivelse af de mekanismer og potentielle mekanismer, der bidrager til proteasehæmmernes interaktionsprofil henvises til pkt. 4.5. Se også produktresuméet for den konkrete boostede proteasehæmmer.

Saquinavir

Højere doser af ritonavir end 100 mg to gange daglig bør ikke anvendes. Højere doser af ritonavir har vist sig at være forbundet med en øget forekomst af bivirkninger. Samtidig indgift af saquinavir og ritonavir har ført til alvorlige bivirkninger, hovedsagelig diabetisk ketoacidose og leversygdomme, især hos patienter med en allerede eksisterende leversygdom.

Saquinavir/ritonavir bør ikke gives sammen med rifampicin på grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet (viser sig ved forhøjede leveraminotransferaser), hvis de tre lægemidler gives sammen (se pkt. 4.5).

Tipranavir

Samtidig administration af tipranavir og 200 mg ritonavir er blevet associeret med rapporterede tilfælde af klinisk hepatit og hepatisk dekompensation, herunder dødsfald. Der er grund til særlig bevågenhed ved patienter, der samtidig er inficeret med kronisk hepatitis B eller hepatitis C, da disse patienter har øget en risiko for hepatoksicitet.

Lavere doser af ritonavir end 200 mg to gange daglig bør ikke anvendes, da de kan ændre virkningsprofilen for kombinationen.

Fosamprenavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig indgift af fosamprenavir og ritonavir i højere doser end 100 mg to gange daglig. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for kombinationen og anbefales derfor ikke.

Atazanavir

Der er ikke foretaget en klinisk vurdering af samtidig indgift af atazanavir og ritonavir i højere doser end 100 mg en gang daglig. Brug af højere doser af ritonavir kan ændre sikkerhedsprofilen for atazanavir (hjertepåvirkning, hyperbilirubinæmi) og anbefales derfor ikke. Kun når atazanavir med ritonavir administreres sammen med efavirenz, kan en dosisøgning af ritonavir til 200 mg en gang daglig overvejes. Tæt klinisk overvågning er berrettiget. Se produktresuméet for atazanavir for yderligere oplysninger.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof

Ritonavir har stor affinitet til flere cytokrom P450 (CYP)-isoformer, angivet i aftagende rækkefølge, og kan hæmme oxidation: CYP3A4 > CYP2D6. Samtidig administration af Ritonavir "Accord" og lægemidler, som hovedsagelig metaboliseres af CYP3A, kan resulterer i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel, hvilket kan øge eller forlænge dets terapeutiske effekt eller effekten af bivirkninger. For udvalgte lægemidler (f.eks. alprazolam) kan den hæmmende effekt af ritonavir på CYP3A4 falde med tiden. Ritonavir har også stor affinitet til P-glykoprotein og kan hæmme dette transportprotein. Den hæmmende effekt af ritonavir (med eller uden proteasehæmmere) på P-gp-aktiviteten kan falde med tiden (f.eks. digoxin og fexofenadin – se tabellen "Ritonavirs virkning på ikke-antiretrovirale lægemidler" nedenfor). Ritonavir kan fremkalde glukuronidation og oxidation via CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 og derved øge biotransformationen af nogle lægemidler, som metaboliseres af disse veje. Dette kan resulterer i formindsket systemisk eksponering til sådanne lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Vigtig information vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som farmakokinetisk forstærker findes også i produktresuméerne for den samtidigt administrerede proteasehæmmer.

Lægemidler som påvirker serumniveau af ritonavir

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Dette skyldes en af perikon induktion af lægemiddel-metaboliserende enzymer. Naturlægemidler, som indeholder perikon, må derfor ikke anvendes i kombination med ritonavir. Hvis en patient allerede tager perikon, skal perikon seponeres og virusniveauet om muligt kontrolleres. Ritonavir-niveauet kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at justere ritonavirdosis. Den inducerende effekt kan bestå i mindst 2 uger efter seponeringen af behandlingen med perikon (se pkt. 4.3).

Serumniveauerne af ritonavir kan påvirkes ved samtidig administration af udvalgte lægemidler (f.eks. delavirdin, efavirenz, phenytoin og rifampicin). Disse interaktioner er opført i lægemiddelinteraktionstabellen nedenfor.

Lægemidler, der påvirkes af ritonavir

Interaktioner mellem ritonavir og proteasehæmmere, antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere og andre non-antiretrovirale lægemidler er opført i listen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresumeér bør konsulteres.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir og proteasehæmmere** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Samtidigt indgivet**  **lægemiddel** | | **Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)** | | | **Dosis af ritonavir (mg)** | | | **Vurderet lægemiddel** | | | **AUC** | | | | **Cmin** | | | |
| Amprenavir | | 600 mg hver 12. time | | | 100 mg hver 12. time | | | Amprenavir1 | | | ↑ 64 % | | | | ↑ 5 gange | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 600 mg amprenavir to gange daglig med 100 mg ritonavir to gange daglig. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for amprenavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atazanavir | | 300 mg hver 24. time | | | 100 mg | | | Atazanavir  Atazanavir2 | | | ↑ 86 %  ↑ 2 gange | | | | ↑ 11 gange  ↑ 3-7 gange | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af atazanavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 300 mg atazanavir en gang daglig med 100 mg ritonavir en gang daglig til behandlingserfarne patienter. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for atazanavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Darunavir | | 600 mg, enkeltdosis | | | 100 mg hver 12. time | | | Darunavir | | | ↑ 14 gange | | | |  | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af darunavir som resultat af hæmning af CYP3A. Darunavir skal gives samen med ritonavir for at sikre dets terapeutiske effekt. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange daglig sammen med darunavir. For yderligere information, se produktresuméet for darunavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fosamprena-vir | | 700 mg hver 12. time | | | 100 mg hver 12.  time | | | Amprenavir | | | ↑ 2,4 gange | | | | ↑ 11 gange | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af amprenavir (fra fosamprenavir) som resultat af hæmning af CYP3A4. Fosamprenavir skal indgives sammen med ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Kliniske studier har bekræftet sikkerheden ved og virkningen af 700 mg fosamprenavir to gange daglig med 100 mg ritonavir to gange daglig. Der er ikke udført studier med højere doser af ritonavir end 100 mg to gange daglig sammen med fosamprenavir. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet for fosamprenavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Indinavir | | 800 mg hver 12. time  400 mg hver 12. time | | | 100 mg hver 12.  time  400 mg hver 12. time | | | Indinavir3  Ritonavir  Indinavir3  Ritonavir | | | ↑ 178 %  ↑ 72 %  ↔  ↔ | | | | ND  ND  ↑ 4 gange  ↔ | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af indinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange daglig. I tilfælde af samtidig indgift af ritonavir (100 mg to gange daglig) og indinavir (800 mg to gange daglig) er der grund til forsigtighed, da risikoen for nephrolithiasis kan øges | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nelfinavir | | 1.250 mg hver 12. time  750 mg, enkeltdosis | | | 100 mg hver 12.  time  500 mg hver 12. time | | | Nelfinavir  Nelfinavir  Ritonavir | | | ↑20 til 39 %  ↑ 152 %  ↔ | | | | ND  ND  ↔ | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af nelfinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Passende doser for denne kombination med hensyn til virkning og sikkerhed er ikke blevet fastslået. Den mindst mulige fordel ved ritonavir-medieret farmakokinetisk forstærkning opnås med doser på over 100 mg to gange daglig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Saquinavir | | 1.000 mg hver 12. time  400 mg hver 12. time | | | 100 mg hver 12.  time  400 mg hver 14. time | | | Saquinavir4  Ritonavir  Saquinavir4  Ritonavir | | | ↑ 15 gange  ↔  ↑ 17-gange  ↔ | | | | ↑ 5 gange  ↔  ND  ↔ | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af saquinavir som resultat af hæmning af CYP3A4. Saquinavir bør kun indgives i kombination med ritonavir. 100 mg ritonavir to gange daglig sammen med 1.000 mg saquinavir to gange daglig medfører en systemisk saquinavir-eksponering i løbet af 24 timer, som svarer til eller er større end den, der opnås med 1.200 mg saquinavir tre gange daglig uden ritonavir.  I et klinisk studie med raske frivillige blev interaktion mellem rifampicin 600 mg en gang daglig og saquinavir 1.000 mg med ritonavir 100 mg to gange daglig undersøgt. Der blev set alvorlig hepatocellulær tocixitet med forhøjede amonitransferaser på op til > 20-gange den øvre normal grænse efter 1 til 5 dages samtidig administration. På grund af risikoen for alvorlig levertoxicitet, bør saquinavir/ritonavir ikke gives sammen med rifampicin.  For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for saquinavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tipranavir | | 500 mg hver 12. time | | | 200 mg hver 12.  time | | | Tipranavir  Ritonavir | | | ↑ 11 gange  ↓ 40 % | | | | ↑ 29 gange  ND | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauet af tipranavir som resultat af hæmning af CYP3A. Tipranavir skal indgives sammen med en lav dosis ritonavir for at sikre den terapeutiske virkning. Doser af ritonavir på mindre end 200 mg to gange daglig bør ikke anvendes sammen med tipranavir, da de kan ændre virkningen af kombinationen. For yderligere oplysninger henvises læger til produktresuméet fortipranavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | ND: Ikke fastsat (Not Determined) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 1. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 1.200 mg amprenavir alene to gange daglig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 2. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 400 mg atazanavir alene en gang daglig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 3. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 800 mg indinavir alene tre gange daglig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 4. Baseret på en sammenligning på tværs af studier med 600 mg saquinavir alene tre gange daglig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | |  | | |  | | |  | | |  | | | |  | | | |
| **Lægemiddelinteraktioner – Ritonavir med antiretrovirale stoffer som ikke er proteasehæmmere** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Samtidigt indgivet**  **lægemiddel** | | **Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)** | | | **Dosis af ritonavir (mg)** | | | **Vurderet lægemiddel** | | | **AUC** | | | | **Cmin** | | | |
| Didanosin | | 200 mg hver 12. time | | | 600 mg hver 12. time 2 t senere | | | Didanosin | | | ↓ 13 % | | | | ↔ | | | |
|  | | Da det anbefales, at ritonavir indtages sammen med et måltid, og didanosin bør indtages på tom mave, bør intervallet mellem doseringerne være 2,5 time. Dosisændring skulle ikke være nødvendig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Delavirdin | | 400 mg hver 8. time | | | 600 mg hver 12.  time | | | Delavirdin1  Ritonavir | | | ↔  ↑ 50 % | | | | ↔  ↑ 75 % | | | |
|  | | På baggrund af en sammenligning med historiske data synes delavirdins farmakokinetik ikke at være påvirket af ritonavir. Når ritonavir anvendes i kombination med delavirdin, kan dosisreduktion af ritonavir overvejes. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Efavirenz | | 600 mg hver 24. time | | | 500 mg hver 12.  time | | | Efavirenz  Ritonavir | | | ↑ 21 %  ↑ 17 % | | | |  | | | |
|  | | En højere frekvens af bivirkninger (f.eks. svimmelhed, kvalme, paræstesi) og unormale laboratorieværdier (forhøjede leverenzymer) er observeret ved samtidig indgift af efavirenz og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Maraviroc | | 100 mg hver 12. time | | | 100 mg hver 12. time | | | Maraviroc | | | ↑161 % | | | | ↑28 % | | | |
|  | | Ritonavir øger serumniveauerne af maraviroc som resultat af hæmning af CYP3A. Maraviroc kan gives sammen med ritonavir for at øge ekspositionen af maraviroc. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for maraviroc. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nevirapin | | 200 mg hver 12. time | | | 600 mg hver 12.  time | | | Nevirapin  Ritonavir | | | ↔  ↔ | | | | ↔  ↔ | | | |
|  | | Samtidig indgift af ritonavir og nevirapin fører ikke til klinisk relevante ændringer i hverken nevirapins eller ritonavirs farmakokinetik. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raltegravir | | 400 enkelt | | | 100 hver 12. time | | | Raltegravir | | | ↓ 16 % | | | | ↓ 1 % | | | |
|  | | Samtidig administration af ritonavir og raltegravir resulterer i en mindre reduktion i raltegravir-koncentrationen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zidovudin | | 200 mg hver 8. time | | | 300 mg hver 6.  time | | | Zidovudin | | | ↓ 25 % | | | | ND | | | |
|  | | Ritonavir kan fremkalde glukuronidation af zidovudin, hvilket medfører let nedsatte niveauer af zidovudin. Dosisændring skulle ikke være nødvendig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | ND: Ikke fastsat (Not Determined) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 1. Baseret på en parallelgruppesammenligning | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Ritonavirs virkning på samtidigt indgift af ikke-antiretrovirale lægemidler** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Samtidigt indgivet lægemiddel** | | **Dosis af samtidigt indgivet lægemiddel (mg)** | | | **Dosis af ritonavir (mg)** | | | **Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel AUC** | | | | | | **Virkning på samtidigt indgivet lægemiddel Cmax** | | | |
| **α1-adrenerge antagonister** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alfuzosin | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasmakoncentration af alfuzosin og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Amphetaminderivater** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amphetamin | | Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge plasmakoncentrationerne af amphetamin og derivater heraf. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Analgetika** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Buprenorphin  Norbuprenorphin  Glukuronidmeta-boliter | | | | 16 mg hver 24. time | | | 100 mg hver 12. time | | | ↑ 57 %  ↑ 33 %  ↔ | | |  | | | | ↑ 77 %  ↑ 108 %  ↔ | | |
|  | | Stigninger i buprenorphins og dens aktive metabolits plasmaniveauer førte ikke til klinisk signifikante farmakodynamiske ændringer hos en gruppe af opioid-tolerante patienter.Tilpasning af buprenorphins eller ritonavirs dosis er derfor muligvis unødvendig, når disse doseres sammen. Når ritonavir bruges i kombination med en anden protease-hæmmer og buprenorphin, skal produktresuméet for den proteasehæmmer, som administreres samtidigt, ses igennem for specifik information om dosering. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pethidin, propoxyphen | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af norpethidin, og propoxyphen og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fentanyl1 | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af fentanyl. Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger (inklusive respirationsdepression) anbefales, når fentanyl administreres sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Metadon1 | | 5 mg, enkeltdosis | | | 500 mg hver 12. time | | | ↓ 36 % | | |  | | | | ↓ 38 % | | | |
|  | | En øget methadondosis kan være nødvendig, når methadon indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker på grund af induktion af glukuronidering. Dosisjustering bør overvejes på baggrund af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Morfin | | Morfinkoncentrationerne kan blive nedsat som følge af induktion af glukurodination forårsaget af samtidigt indgivet ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Midler mod angina pectoris** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ranolazin | | På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige. Samtidig administration med ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antiarytmika** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amiodaron, bepridil,  dronedaron, encainid, flecainid, propafenon, kinidin | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron, bepridil, dronedaron, encainid, flecainid, propafenon og kinidin og er derfor **kontraindiceret** (se sektion 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Digoxin | | 0,5 mg enkeltdosis, i.v.  0,4 mg enkeltdosis, oralt | | | 300 mg hver 12. time enkeltdosis  200 mg hver 12. time i 13 dage | | | ↑ 86 %  ↑ 22 % | | |  | | | | ND  ↔ | | | |
|  | | Denne interaktion kan skyldes modifikation af P-glykoprotein frembragt af digoxin-udstrømning forårsaget af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. De øgede digoxinkoncentrationer, der er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, vil muligvis mindskes med tiden, efterhånden som induktionen udvikles (se pkt. 4.4). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Midler mod astma** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Theophyllin1 | | 3 mg/kg hver 8. time | | | 500 mg hver 12. time | | | ↓ 43 % | | |  | | | | ↓ 32 % | | | |
|  | | Øget dosering af theophyllin kan være nødvendig ved indgift sammen med ritonavir på grund af induktion af CYP1A2. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Midler mod cancer og kinasehæmmere** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Afatinib | | 20 mg, enkeltdosis 200 mg hver 12. time ↑ 48 % ↑ 39 %  1 time før  40 mg, enkeltdosis 200 mg hver 12. time ↑ 19 % ↑ 4 %  Samtidig administration  40 mg, enkeltdosis 200 mg hver 12. time ↑ 11 % ↑ 5 %  6 timer efter  Serumkoncentrationer kan være forhøjede på grund af brystcancer-resistensprotein (BCRP) og akut P-gp-hæmning forårsaget af ritonavir. Omfanget af forhøjelsen i AUC og Cmax afhænger af timingen af ritonaviradministrationen. Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib samtidig med ritonavir (der henvises til produktresuméet for afatinib). Monitorér for bivirkninger relateret til afatinib. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abemaciclib | | Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4.  Samtidig administration af abemaciclib og ritonavir bør udgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosijustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Apalutamid | | Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for ritonavir og potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan serumkoncentrationen øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket medfører risiko for alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald.  Samtidig brug af ritonavir med apalutamid anbefales ikke. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ceritinib | | Serumkoncentrationer kan være forhøjede på grund af CYP3A- og P-gp-hæmning forårsaget af ritonavir. Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib samtidig med ritonavir. Der henvises til produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger med hensyn til dosisjustering. Monitorér for bivirkninger relateret til ceritinib. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dasatinib, nilotinib, vincristin, vinblastine | | Ved samtidig administration med ritonavir kan serumkoncentrationerne øges, hvilket resulterer i en potentiel øget forekomst af bivirkninger. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Encorafenib | | Serumkoncentrationen kan øges ved samtidig administration med ritonavir, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og ritonavir bør undgås.  Hvis fordelen vurderes at opveje risikoen, og ritonavir skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fostamatinib | | Samtidig administration af fostamatinib og ritonavir kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ibrutinib | | Serumkoncentrationen af ibrutinib kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for toksicitet inklusiv risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og ritonavir bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis ritonavir skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neratinib | | Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Samtidig brug af neratinib med Ritonavir ”Accord” er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Venetoclax | | Serumkoncentrationer kan øges på grund af CYP3A-hæmning af ritonavir, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og se produktresuméet for venetoclax). For patienter, der har afsluttet optitreringsfasen og har en stabil daglig dosis venetoclax, reduceres venetoclax-dosis med mindst 75%, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se doseringsvejledning i produktresuméet for venetoclax). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antikoagulantia**   |  |  | | --- | --- | | Dabigatran etexilate  Edoxaban | Serumkoncentrationer kan øges på grund af ritonavirs P-gp-hæmning. Klinisk monitorering og/eller dosisreduktion af de direkte orale antikoagulantia (DOAC) bør overvejes, når en DOAC, der transporteres af P-gp, men ikke metaboliseres af CYP3A4, inklusive dabigatran etexilat og edoxaban, administreres sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rivaroxaban | | 10, enkeltdosis | | | 600 hver 12. time | | | ↑ 153 % | | |  | | | | ↑ 55 % | | | |
|  | | Hæmning af CYP3A og P-gp medfører øget plasmaniveau og farmakodynamisk virkning af rivaroxaban, som kan medføre en øget risiko for blødning. Derfor anbefales brug af ritonavir ikke til patienter, som får rivaroxaban. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vorapaxar | | Serumkoncentrationer kan være forhøjede på grund af CYP3A-hæmning forårsaget af ritonavir. Samtidig administration af vorapaxar og ritonavir anbefales ikke (se punkt 4.4 og produktresumeet for vorapaxar). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Warfarin  S-Warfarin  R-Warfarin | | 5 mg, enkeltdosis | | | 400 mg hver 12. time | | | ↑ 9 %  ↓ 33 % | | |  | | | | ↓ 9 %  ↔ | | | |
|  | | Induktion af CYP1A2 og CYP2C9 giver lavere koncentrationer af R-warfarin, mens der kun er registreret en lille farmakokinetisk virkning i forbindelse med S-warfarin ved samtidig indgift med ritonavir. Lavere koncentrationer af R-warfarin kan medføre reduceret antikoagulation, hvorfor det anbefales at monitorere antikoagulations-parametre ved samtidig indgift af warfarin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antiepileptika/antikonvulsiva** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Carbamazepin | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af carbamazepin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når carbamazepin indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Divalproex, lamotrigin, phenytoin | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder oxidation via CYP2C9 og glukuronidation og forventes som følge heraf at sænke plasmakoncentrationerne af antikonvilsiva. Nøje overvågning af serumniveau og terapeutiske virkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. Phenytoin kan sænke plasmakoncentrationen af ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antidepressiva** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin | | Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som et antiretroviralt stof vil hæmme CYP2D6, og som følge heraf forventes det at øge koncentrationerne af imipramin, amitriptylin, nortriptylin, fluoxetin, paroxetin eller sertralin. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med antiretrovirale doser af ritonavir (se pkt. 4.4). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desipramin | | 100 mg, enkeltdosis, oral | | | 500 mg hver 12. time | | | ↑ 145 % | | |  | | | | ↑ 22 % | | | |
|  | | AUC og Cmax af 2-hydroxymetabolitten blev nedsat med henholdsvis 15 og 67 %. Det anbefales at nedsætte dosis af desipramin, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trazodon | | 50 mg enkeltdosis | | | 200 mg hver 12. time | | | ↑ 2,4 gange | | |  | | | | ↑ 34 % | | | |
|  | | En øget forekomst af trazodon-relaterede bivirkninger er registreret ved indgift sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Hvis trazodon anvendes samtidig med ritonavir, bør kombinationen gives med forsigtighed, således at behandling med trazodon initieres med laveste dosis og med overvågning af klinisk respons og tolerabilitet. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Midler mod urinsyregigt** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Colchicin | | Koncentrationen af colchicin forventes at stige ved indgift sammen med ritonavir.  Livstruende og fatale lægemiddelinteraktioner er indberettet hos patienter behandlet med colchicin og ritonavir (CYP3A4- og P-gp-hæmning) hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se punkt 4.3 og 4.4). Der henvises til produktresuméet for colchicin. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antihistaminer** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Astemizol, terfenadin | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjet plasma-koncentration af astemizol og terfenadin og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fexofenadin | | Ritonavir kan ændre P-glykoprotein fremkaldt fexofenadin efflux, når det doseres som antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af fexofenadin. Den forhøjede fexofenadinkoncentration vil muligvis mindskes med tiden, efterhånden som der fremkaldes induktion. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Loratadin | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationen af loratidin. Nøje overvågning af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når loratidin indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Midler mod infektion** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fusidinsyre | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjet plasma-koncentration af både fusidinsyre og af ritonavir og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rifabutin1  25-*O*-desacetyl-rifabutin metabolit | | 150 mg daglig | | | 500 mg hver 12. time | | | ↑ 4 gange  ↑ 38 gange | | |  | | | | ↑ 2,5 gange  ↑ 16 gange | | | |
|  | | På grund af den store stigning i AUC for rifabutin er samtidig anvendelse af rifabutin og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof kontraindiceret (se pkt. 4.3). En nedsættelse af dosis af rifabutin til 150 mg 3 gange pr. uge kan være indiceret for udvalgte protease-hæmmere, når disse indgives sammen med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker. En nedsættelse af dosis af rifabutin til 150 mg 3 gange pr. uge kan være indiceret for udvalgte proteasehæmmere, når disse indgives sammen med ritonavir som en farmakokinetisk forstærker. Produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer bør konsulteres med hensyn til konkrete anbefalinger. Den officielle vejledning vedrørende den hensigtsmæssige behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter bør tages i betragtning. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rifampicin | | Selvom rifampicin kan inducerer ritonavirs metabolisme, tyder begrænsede data på, at rifampicins øgede inducerende effekt (ved siden af ritonavirs egen) er lille og ikke har nogen klinisk relevant effekt på ritonavir-niveauer i højdosis enkeltstof-behandling. Ritonavirs effekt på rifampicin kendes ikke. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Voriconazol | | 200 mg hver 12 time  200 mg hver 12 time | | | 400 mg hver 12 time  200 mg hver 12 time | | | ↓ 82 %  ↓ 39 % | | |  | | | | ↓ 66 %  ↓ 24 % | | | |
|  | | Samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof og voriconazol er kontraindiceret på grund af reduktion af voriconazol-koncentrationen (se pkt. 4.3). Samtidig anvendelse af voriconazol og ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker bør undgås, medmindre en vurdering af benefit/risk-forholdet for patienten berettiger brugen af voriconazol. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atovaquon | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof fremkalder glukuronidation og forventes som følge heraf at nedsætte plasma-koncentrationerne af atovaquon. Nøje overvågning af serumniveauerne eller de terapeutiske virkninger anbefales, når atovaquon indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bedaquilin | | Der foreligger ingen interaktionsstudier udelukkende med ritonavir. I et interaktionsstudie med enkeltdosis bedaquilin og flerdosis lopinavir/ritonavir blev AUC for bedaquilin øget med 22 %. Stigningen skyldes sandsynligvis ritonavir, og en mere udtalt effekt kan observeres under langvarig samtidig administration. På grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger bør samtidig administration undgås. Hvis fordelen opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin og ritonavir foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clarithromycin  14-OH-clarithromycin metabolit | | | 500 mg hver 12. time | | | 200 mg hver 8. time | | | ↑ 77 %  ↓ 100 % | | |  | | | | ↑ 31 %  ↓ 99 % | | |
|  | | | På grund af clarithromycins store terapeutiske område bør det ikke være nødvendigt at foretage nogen nedsættelse af dosis for patienter med normal nyrefunktion. Højere doser af clarithromycin end 1 g pr. dag bør ikke indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. For patienter med nedsat nyrefunktion bør en dosisnedsættelse overvejes: til patienter med en kreatininclearance på 30 til 60 ml/min. bør dosis reduceres med 50 %, til patienter med en kreatinin-clearance under 30 ml/min. bør dosis reduceres med 75 %. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Delamanid | | Der foreligger ingen interaktionsstudier udelukkende med ritonavir. I et interaktionsstudie med raske frivillige forsøgspersoner med 100 mg delamanid to gange dagligt og 400/100 mg lopinavir/ritonavir 2 gange dagligt i 14 dage var eksponeringen for delamanidmetabolitten DM-6705 øget med 30 %. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir anses for at være nødvendig, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele  delamanidbehandlingsperioden, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erythro-mycin, itraconazol | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af erythromycin og itraconazol. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ketoconazol | | 200 mg daglig | | | 500 mg hver 12. time | | | ↑ 3,4 gange | | |  | | | | ↑ 55 % | | | |
|  | | Ritonavir hæmmer den CYP3A-medierede metabolisering af ketoconazol. På grund af en øget forekomst af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger bør det overvejes at reducere dosis af ketoconazol, når det indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulfa-methoxazol + trimetho-prim2 | | 800/160 mg, enkelt dosis | | | 500 mg hver 12. time | | | ↓ 20 % /↑ 20 % | | |  | | | | ↔ | | | |
|  | | Dosisændring af sulfamethoxazol/trimethoprim under samtidig behandling med ritonavir skulle ikke være nødvendig. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Antipsykotika** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clozapin, pimozid | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjede plasma-koncentrationer af clozapin eller pimozid og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Haloperidol, risperidon, thioridazin. | | Det er sandsynligt, at ritonavir doseret som antiretroviralt stof hæmmer CYP2D6 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af haloperidol, risperidon og thioridazine. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir i antiretrovirale doser. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lurasidon | | På grund af ritonavirs CYP3A4-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige. Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Quetiapin | | På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige. Samtidig administration af ritonavir og quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **ß2-agonister (langtidsvirkende)** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Salmeterol | | Ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes en udtalt stigning i plasma-koncentrationerne af salmeterol. Samtidig brug anbefales derfor ikke. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Calciumantagonister** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amlodipin, diltiazem, nifedipin | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af kalciumantagonister. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Endotelin-antagonister** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bosentan | | Samtidig indgift af bosentan og ritonavir kan øge bosentans maksimum steady state koncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Riociguat | | Serumkoncentrationer kan være forhøjede på grund af CYP3A- og P-gp-hæmning  forårsaget af ritonavir. Samtidig administration af riociguat og ritonavir frarådes (se punkt 4.4 og produktresuméet for riociguat). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Sekalederivater** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dihydroergo-tamin, ergonovin, ergotamin, methylergo-novin | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjet plasma-koncentration af ergotaminderivater og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Peristaltikfremmende midler** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cisaprid | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjet plasma-koncentration af cisaprid og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **HCV, Direkte virkende antivirale midler** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glecaprevir/  pibrentasvir | | Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B. Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Ritonavir ”Accord” anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **HCV-proteasehæmmer** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Simeprevir | | 200 mg en gang daglig | | | 100 mg hver 12. time | | | ↑ 7,2 gange | | |  | | | | ↑ 4,7 gange | | | |
|  | | Ritonavir øger plasmakoncentrationen af simeprevir som resultat af CYP3A4-hæmning. Samtidig administration af ritonavir og simeprevir anbefales ikke. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Statiner (HMG-CoA-reduktasehæmmere** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravstatin, rosuvastatin, simvastatin | | HMG-CoA-reduktasehæmmere, som i høj grad er afhængige af CYP3A-metabolisme, f.eks. lovastatin og simvastatin, forventes at få markant øgede plasmakoncentrationer ved samtidig indgift af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Da øgede koncentrationer af lovastin og simvastatin kan prædisponere patienter for myopati, herunder rhabdomyolyse, er kombinationen af disse lægemidler med ritovanir **kontraindiceret** (se pkt. 4.3). Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A med hensyn til metabolisme. Elimination af rosuvastatin er ikke afhængig af CYP3A. Der er imidlertid rapporteret om en stigning af rosuvastatin eksposition med samtidig administration af ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ikke klarlagt, men kan være resultatet af transporter hæmning. Når atorvastatin anvendes sammen med ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof, bør der gives de lavest mulige doser af atorvastatin eller rosuvastatin. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A, og interaktioner med ritonavir forventes ikke. Hvis behandling med en HMG-CoA-reductasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Hormonale kontraceptiva** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ethinylestra­diol | | 50 µg, enkeltdosis | | | 500 mg hver  12. time | | | ↓ 40 % | | |  | | | | ↓ 32 % | | | |
|  | | På grund af nedsættelse af ethinylestradiolkoncentrationerne bør barrieremetoder eller andre ikke-hormonelle antikonceptionsmidler overvejes ved samtidig anvendelse af ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker. Ritonavir vil sandsynligvis ændre den uterine blødningsprofil og nedsætte virkningen af antikonceptionsmidler, som indeholder estradiol (se pkt. 4.4). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Immunsuppresiva** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ciclosporin, tacrolimus, everolimus | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A4 og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af ciclosporin, tacrolimus eller everolimus. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Lipidmodificerende stoffer** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lomitapid | CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige. Samtidig brug af Norvir med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt.4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Phosphodiesterase-5-hæmmere** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Avanafil | | 50, enkeltdosis | | | 600 hver12. time | | | ↑ 13 gange | | |  | | | | ↑ 2,4 gange | | | |
|  | | Samtidig brug af avanafil og ritonavir er kontrainidiceret (se pkt. 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sildenafil | | 100 mg, enkeltdosis | | | 500 mg hver  12. time | | | ↑ 11 gange | | |  | | | | ↑ 4 gange | | | |
|  | | Samtidig brug af sildenafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed, og sildenafildoser bør aldrig overstige 25 mg i en 48-timers periode (se også pkt. 4.4). Samtidig brug af sildenafil og ritonavir er **kontraindiceret** til patienter med pulmonal hypertension (se punkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tadalafil | | 20 mg, enkeltdosis | | | 200 mg hver  12. time | | | ↑ 124 % | | |  | | | | ↔ | | | |
|  | | Samtidig anvendelse af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion og ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker bør ske med forsigtighed i reducerede doser på højst 10 mg tadalafil i intervaller af 72 timer med øget overvågning for bivirkninger (se pkt. 4.4). Når tadalafil bruges samtidig med ritonavir til patienter med pulmonal hypertension henvises til produktresuméet for tadalafil. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vardenafil | | 5 mg, enkeltdosis | | | 600 mg hver  12. time | | | ↑ 49 gange | | |  | | | | ↑ 13 gange | | | |
|  | | Samtidig brug af vardenafil og ritonavir er kontrainidiceret (se pkt. 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Sedativa/hypnotika** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oral og parenteral midazolam | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resultere i forhøjede plasma-koncentrationer af Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og midazolam og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). Midazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Samtidig administration af ritonavir kan forårsage en stor stigning i koncen-trationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsstudier med samtidig administration af ritonavir med benzodiazepiner. Baseret på data fra andre CYP3A4-hæmmere forventes plasmakoncentrationerne af midazolam at være signifikant højere, når midazolam gives oralt. Ritonavir bør derfor ikke administreres samtidig med oralt administreret midazolam (se pkt 4.3), hvorimod der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af ritonavir og parenteral midazolam. Data fra samtidig anvendelse af parenteral midazolam med andre protease-hæmmere tyder på en mulig stigning på 3-4 gange i plasmaniveauerne for midazolam. Hvis ritonavir administreres samtidig med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling eller under lignende forhold, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk behandling i tilfælde af respi-rationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Triazolam | | 0,125 mg, enkeltdosis | | | 200 mg, 4 doser | | | ↑ > 20 gange | | |  | | | | ↑ 87 % | | | |
|  | | Samtidig administration af ritonavir vil sandsynligvis resulterer i forhøjede plasma-koncentrationer af triazolam og er derfor **kontraindiceret** (se pkt 4.3). | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pethidin | | 50 mg enkeltdosis oral | | | 500 mg hver 12. time | | | ↓ 62 % | | |  | | | | ↓ 59 % | | | |
| Norpethidin metabolit | |  | | |  | | | ↑ 47 % | | |  | | | | ↑ 87 % | | | |
|  | | Anvendelsen af pethidin sammen med ritonavir er kontraindiceret på grund af de øgede koncentrationer af metabolitten, norpethidin, som både har smertestillende og central-stimulende virkning. Forhøjede norpethidinkoncentrationer kan øge risikoen for virk-ninger på centralnervesystemet (f.eks. krampeanfald), se pkt. 4.3. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alprazolam | | 1 mg, enkelt dosis | | | 200 mg hver 12.  time, 2 dage  500 mg hver 12.  time, 10 dage | | | ↑2.5gange  ↓ 12 % | | |  | | | | ↔  ↓ 16 % | | | |
|  | | Metabolismen af alprazolam blev hæmmet efter introduction af ritonavir. Efter anven-delse af ritonavir i 10 dage, blev der ikke set nogen hæmmende effekt på ritonavir. Der er grund til forsigtighed i de første mange dage, når aprazolam indgives sammen med ritonavir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker, inden induktion af alprazolammetabolismen er indtruffet. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Buspiron | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af buspiron. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når buspiron indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Sovemidler** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zolpidem | | 5 mg | | | 200 mg, 4 doser | | | ↑ 28 % | | |  | | | | ↑ 22 % | | | |
|  | | Zolpidem og ritonavir kan indgives samtidigt under nøje overvågning med hensyn til forstærkede sedative virkninger. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Rygeophør** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bupropion | | 150 mg | | | 100 mg hver 12. time | | | ↓ 22 % | | |  | | | | ↓ 21 % | | | |
|  | | 150 mg | | | 600 mg hver 12. time | | | ↓ 66 % | | |  | | | | ↓ 62 % | | | |
|  | | Bupropion metaboliseres hovedsagelig af CYP2B6. Samtidig administration af bupro-pion med gentagne doser af ritonavir forventes at formindske bupropion-niveauer. Disse effekter menes at repræsentere induktion af bupropion metabolisme. Den anbefalede dosis af bupropion skal imidlertid ikke overskrides, fordi ritonavir også er vist at hæmme CYP2B6 in vitro. I modsætning til lang tids administration af ritonavir, var der ingen sig-nifikant interaktion med bupropion efter kort tids administration af lave doser af ritona-vir (200 mg to gange daglig i 2 dage), hvilket tyder på reduktion af bupropion koncen-trationer kan begynde adskillige dage efter initiering af samtidig administration af ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Steroider** | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon | | Systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (i ovennævnte studie blev der registreret fald i plasmakortisol-niveauer på 86 %), er rapporteret hos patienter, der får ritonavir og inhaleret eller intra-nasal fluticasonpropionat; lignende virkninger kan også forekomme med andre korti-kosteroider, som metaboliseres via CYP3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig indgift af rito-navir doseret som et antiretroviralt stof eller som en farmakokinetisk forstærker og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, medmindre den potentielle fordel ved behand-lingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Endvidere kan det i tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider være nødvendigt, at nedtrapning sker gradvist over en længere periode. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dexametha­son | | Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker eller som et antiretroviralt stof hæmmer CYP3A og forventes som følge heraf at øge plasmakoncentrationerne af dexa-methason. Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når dexamethason indgives sammen med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prednison | | 20 mg | | | 200 mg hver 12. time | | | ↑ 28 % | | |  | | | | ↑ 9 % | | | |
|  | | Nøje overvågning af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når prednison indgives sammen med ritonavir. AUC for metaboliten prednisolon steg med 37 og 28 % efter henholdsvis 4 og 14 dage med ritonavir. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Thyroideahormoner | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Levothyroxin | | Der er rapporteret post-marketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir. Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på ritonavir-behandling. | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | ND: Ikke fastsat (not determined). | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 1. Baseret på en parallelgruppesammenligning | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | 2. Sulfamethoxazol blev indgivet sammen med trimethoprim | | | | | | | | | | | | | | | | |

Der er rapporteret hjertetilfælde og neurologiske bivirkninger i forbindelse med samtidig indgift af ritonavir og disopyramid, mexiletin eller nefazodon. Muligheden for lægemiddelinteraktion kan ikke udelukkes.

Ud over de ovenfor anførte interaktioner bør der, da ritonavir i høj grad er proteinbundet, tages højde for en mulig øget terapeutisk virkning og toksisk virkning på grund af ændret proteinbinding af samtidigt indgivne lægemidler.

**Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker**

Vigtige oplysninger vedrørende lægemiddelinteraktioner, når ritonavir anvendes som en farmakokinetisk forstærker, kan også findes i produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

Protonpumpehæmmere og H2-receptor-antagonister

Protonpumpehæmmere og H2-receptor-antagonister (f.eks. omeprazol eller ranitidin) kan nedsætte koncentrationen af proteasehæmmere, som administreres samtidig. For særlig information vedrørende virkningen af samtidig administration af syrehæmmende midler, se produktresuméet for proteasehæmmeren, som administreres samtidig.

Baseret på interaktionsstudie med ritonavir boostet proteasehæmmere (lopinavir/ritonavir, atazanavir) ændrer samtidig administration af omeprazol eller ranitidin ikke signifikant ritonavirs effekt som farmakokinetisk forstærker, selv om der er en mindre ændring af eksponering (omkring 6-18 %).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Et stort antal (6100 levende fødsler f) af gravide kvinder har været eksponeret for ritonavir under graviditet; af disse har 2800 levende fødsler været eksponeret i første trimester. Disse data refererer overvejende til eksposition, hvor ritonavir blev anvendt i kombinationsbehandling og ikke i terapeutiske ritonavir doser men i lavere doser som farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere. Disse data indikerer ingen øget forekomst af medfødte defekter sammenlignet med forekomsten fundet i populationsbaserede overvågningssystemer af fødselsdefekter. Dyredata har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ritonavir Accord kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

Ritonavir giver alvorlige interaktioner med orale kontraceptiva (OK'er). Derfor bør der anvendes en alternativ, effektiv og sikker kontraceptionsmetode under behandling.

Amning

Begrænsede offentliggjorte data rapporterer, at ritonavir er til stede i modermælk.

Der er ingen oplysninger om virkningerne af ritonavir på det ammende barn eller virkningen af lægemidlet på mælkeproduktion. På grund af muligheden for (1) hiv-transmission (hos hiv-negative spædbørn), (2) udvikling af viral resistens (hos hiv-positive spædbørn) og (3) alvorlige bivirkninger hos et ammende barn bør kvinder som lever med hiv undlader at amme deres børn, hvis de får Ritonavir Accord.

Fertilitet

Der foreligger ingen humandata om ritonavirs effekt på fertiliteten. Dyrestudier indikerer ingen skadelige virkninger af ritonavir på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Svimmelhed er en kendt bivirkning, og der skal tages hensyn til dette, når man kører bil eller anvender maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

*Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

*Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker*

Bivirkninger i forbindelse med anvendelse af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker afhænger af den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer. For oplysninger om bivirkninger henvises til produktresuméet for den samtidigt indgivne proteasehæmmer.

*Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof*

Bivirkninger hos i voksne patienter fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, som har fået ritonavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, er gastrointestinale (inklusive diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter (øvre og nedre)), neurologiske forstyrrelser (inklusive paræstesi og oral paræstesi) samt træthed/asteni.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger af moderat til svær grad med en mulig eller sandsynlig relation til ritonavir er blevet rapporteret.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed: Meget almindelig ≥ 1/10; almindelig ≥ 1/100 til < 1/10; ikke almindelig ≥1/1.000 til< 1/100; sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000. Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er registreret med ikke kendt hyppighed, blev identificeret i forbindelse med postmarketing overvågning.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkninger i kliniske studier og postmarketing hos voksne patienter** | | |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod- og lymfesystem | Almindelig  Ikke almindelig | Nedsat antal leukocytter, nedsat hæmoglobin, nedsat antal neutrofile celler, forhøjet antal eosinofile celler, trombocytopeni  Forhøjet antal neutrofile celler |
| Immunsystemet | Almindelig  Sjælden | Overfølsomhed inklusive urticaria og ansigtsødem  Anafylaksi |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden | Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, urica, ødem og perifert ødem, dehydrering (ofte forbundet med gastrointestinale symptomer)  Diabetes mellitus  Hyperglykæmi |
| Nervesystemet | Meget almindelig  Almindelig | Dysgeusi, oral og perifer paræstesi, hovedpine, svimmelhed, perifer neuropati  Søvnløshed, angst, konfusion, opmærksomhedsforstyrrelser, synkope, krampeanfald |
| Øjne | Almindelig | Sløret syn |
| Hjerte | Ikke almindelig | Myokardieinfarkt |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypertension, hypotension inklusive ortostatisk hypotension, perifer kuldefølelse |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget almindelig | Faryngitis, orofaryngeal smerte, hoste |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig  Almindelig | Abdominalsmerter (øvre og nedre), kvalme, diarré (inklusive svær med elektrolytforstyrrelser), opkastning, dyspepsi  Anoreksi, flatulens, mundsår, gastro-intestinal blødning, gastroøsofageal reflukssygdom, pankreatit |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hepatitis inklusive øget AST, ALT, GGT), øget bilirubin i blodet (inklusive gulsot) |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig  Almindelig  Sjælden | Pruritus, udslæt (inklusive erytematøst og makulopapuløst)  Akne  Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig  Ikke almindelig | Artralgi og rygsmerter  Myositis, rabdomyolyse, myalgi, myopati/forhøjet kreatinase |
| Nyre og urinveje | Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt | Øget vandladning, nedsat nyrefunktion (f.eks. oliguri, forhøjet kreatinin)  Akut nyresvigt  Nefrolithiasis |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Menoragi |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig  Almindelig | Udmattelse inklusive asteni, flushing, varmefølelse  Feber, vægttab |
| Undersøgelser | Almindelig  Ikke almindelig | Forhøjet amylase, nedsat fri og total-thyroxin  Forhøjet glucose, forhøjet magnesium, forhøjet alkalisk fosfatase |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stigning i hepatiske aminotransferaser udover 5 gange den øvre normalgrænse, klinisk hepatit og gulsot er set hos patienter, som fik ritonavir alene eller i kombination med andre retrovirale medikamenter.

Metaboliske parametre

Kropsvægt og lipid- og glucoseniveauerne i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Pankreatit er observeret hos patienter i behandling med ritonavir, herunder patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I nogle tilfælde er der observeret letale forløb. Patienter med fremskreden hiv-sygdom kan have en risiko for forhøjede triglyceridværdier og pankreatit (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretroviral lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

*Pædiatriske populationer*

Ritonavirs sikkerhedsprofil hos børn i alderen 2 år og ældre svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er begrænsede erfaringer med overdosering af ritonavir. I et klinisk studie tog en patient ritonavir i en dosis på 1500 mg/dag i to dage og meldte om paræstesi, der svandt efter at dosis blev sat ned. Et tilfælde af nyresvigt med eosinofili er rapporteret.

De tegn på toksicitet, der blev observeret hos dyr (mus og rotter), omfattede nedsat aktivitet, ataksi, dyspnø og tremor.

Behandling

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af ritonavir. Behandling af overdosering med ritonavir bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. På grund af opløselighedsegenskaberne og muligheden for transintestinal elimination foreslås det at behandling i forbindelse med overdosering bør omfatte maveudskyldning og indgift af aktivt kul. Da ritonavir i udstrakt grad omsættes i leveren og er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

"Farmakoterapeutisk klassifikation": Antivirale midler til systemisk anvendelse, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE03.

**Ritonavir doseret som en farmakokinetisk forstærker**

Farmakokinetisk forstærkning via ritonavir er baseret på ritonavirs stærkt hæmmende virkning på CYP3A-medieret metabolisme. Graden af den forstærkende virkning er relateret til den metaboliske pathway for den samtidigt indgivne proteasehæmmer og dennes indvirkning på ritonavirs metabolisme. Maksimal hæmning af den samtidigt indgivne proteasehæmmers metabolisme opnås generelt med doser af ritonavir på mellem 100 mg daglig og 200 mg to gange daglig og afhænger af den samtidigt indgivne proteasehæmmer. For yderligere oplysninger om ritonavirs virkning på metabolismen af den samtidigt indgivne proteasehæmmer henvises til pkt. 4.5 samt til produktresuméet for den konkrete samtidigt indgivne proteasehæmmer.

**Ritonavir doseret som et antiretroviralt stof**

Ritonavir er et oralt aktivt, peptidomimetisk stof, der hæmmer hiv-1 og hiv-2 aspartylprotease. Denne hæmning af hiv-proteasen bevirker at enzymet bliver ude af stand til at danne *gag-pol* polyprotein- precursor hvorved der dannes hivpartikler med umoden morfologi, der er ude af stand til at starte en ny omgang infektion. Ritonavir har selektiv affinitet for hivprotease og virker kun i ringe udstrækning hæmmende på humane aspartylproteaser.

Ritonavir var den første proteasehæmmer (godkendt i 1996), hvis virkning blev påvist i et studie med kliniske effektmål. På grund af ritonavirs egenskaber med hensyn til at hæmme metabolisme er det imidlertid brugen af ritonavir som en farmakokinetisk forstærker af andre proteasehæmmere, der er dominerende i klinisk praksis (se pkt. 4.2).

Effekt på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang daglig) kontrolleret overkrydsnings-studie hos 45 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95 % øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var 5,5 (7,6) for 400 mg ritonavir to gange daglig. Eksposition af ritonavir dag 3 var tilnærmelsesvis 1,5 gange højere end den, som blev set med dosen 600 mg to gange daglig ved steady state. Ingen individer oplevede en øgning i QTcF på ≥ 60 msek fra baseline eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 msek.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra baseline strækker sig fra 11,0 til 24,0 msek i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 252 msek, og der blev ikke observeret nogen anden eller tredie grads hjerte-blokade (se pkt. 4.4).

Resistens

Ritonavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* og isoleret fra patienter i behandling med terapeutiske doser af ritonavir.

Reduktion af ritonavirs antiretrovirale aktivitet er primært knyttet til proteasemutationerne V82A/F/T/S og I84V. Akkumulation af andre mutationer i proteasegenet (bl.a. ved positionerne 20, 33, 36, 46, 54, 71 og 90) kan også bidrage til resistens over for ritonavir. Som udgangspunkt, akkumuleres mutationer associeret med resistens over for ritonavir og muligheden for at vælge andre proteasehæmmere falde på grund af krydsresistens. Produktresuméet for andre proteasehæmmere eller andre officielle opdateringer bør konsulteres med hensyn til konkrete oplysninger vedrørende proteasemutationer associeret med nedsat respons på disse stoffer.

Kliniske farmakodynamiske data

Ritonavirs virkning (alene eller sammen med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører på sygdomsaktivitet, f.eks. CD4 celletælling og viralt RNA, blev vurderet i flere studier, hvori der indgik hiv-1 smittede patienter. Følgende studier er de vigtigste:

*Voksne*

Et kontrolleret studie afsluttet i 1996 med ritonavir som supplerende behandling hos hiv-1 patienter efter intensiv forudgående behandling med nukleoside analoger og CD4 celletal ≤ 100 celler/µl viste et fald i dødeligheden og AIDS definerende begivenheder. Den gennemsnitlige ændring fra basis i løbet af 16 uger for hiv-RNA-niveauerne var -0,79 log10 (maksimalt gennemsnitlige fald: 1,29 log10) i ritonavirgruppen sammenlignet med -0,01 log10 i kontrolgruppen. De oftest anvendte nukleosider i dette studie var zidovudin, stavudin, didanosin og zalcitabin.

I et studie afsluttet i 1996 med patienter med mindre fremskredet hiv-1 (CD4 200-500 celler/µl) uden forudgående antiretroviral behandling, medførte ritonavir sammen med zidovudin eller alene nedsat viralbelastning i plasma og forøget CD4 tal. Gennemsnitsændringen fra basis i løbet af 48 uger for hiv-RNA var -0,88 log10 for ritonavir-gruppen i forhold til -0,66 log10 for den gruppe, der fik ritonavir + zidovudin og sammenlignet med -0,42 log10 for zidovudin-gruppen.

Fortsat indgift af ritonavir bør vurderes med undersøgelse for virusbelastning på grund af muligheden for udvikling af resistens***,*** som beskrevet i 4.1.

*Pædiatrisk anvendelse*

I et åbent studie afsluttet i 1998 med hiv-smittede, klinisk stabile børn sås en signifikant forskel (p = 0,03) i de påviselige RNA-niveauer efter en 48 ugers triple-behandling (ritonavir + zidovudine + lamivudine).

I et studie afsluttet i 2003 fik 50 hiv-1-inficerede børn i alderen 4 uger til 2 år, der ikke tidligere havde fået proteasehæmmer og lamivudin, 350 eller 450 mg/m2 ritonavir hver 12. time sammen med 160 mg/m2 zidovudin hver 8. time og 4 mg/kg lamivudin hver 12. time. I intent-to-treat analyser opnåede 72 % og 36 % af patienterne reduktion i plasma hiv-1 RNA på < 400 kopier/ml i henholdsvis uge 16 og 104. Der var stort set samme respons for begge dosisregimer og på tværs af patientaldre.

I et studie afsluttet i 2000 fik 76 hiv-1 inficerede børn i alderen fra 6 måneder til 12 år, som var proteasehæmmer-naive og naive overfor lamivudin og/eller stavudin, ritonavir 350 eller 450 mg/m2hver 12. time indgivet sammen med lamivudin og stavudin. I intention-to-treat opnåede henholdsvis 50 % og 57 % af patienterne i dosisgrupperne 350 og 450 mg/m2 reduktion i plasma-hiv-1 RNA til ≤ 400 kopier/ml ved uge 48.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Der findes ingen parenteral formulering af ritonavir, og derfor er omfanget af absorption og den absolutte biotilgængelighed ikke målt. Ritonavirs farmakokinetik ved flergangsdosering er blevet undersøgt i ikke-fastende hiv-positive voksne frivillige forsøgspersoner. Ved flergangsdosering er ritonavir-akkumuleringen en smule mindre end forventet ud fra en enkelt dosis på grund af en tids- og dosisafhængig øgning i den tilsyneladende clearance (Cl/F). De laveste koncentrationer af ritonavir falder med tiden, muligvis på grund af enzyminduktion, men syntes at stabilisere sig efter 2 uger.

Tiden til maksimumkoncentration (Tmax) forblev konstant på hen ved 4 timer ved øget dosering. Nyreclearance udgjorde i gennemsnit mindre end 0,1 l/t og var relativt konstant i doseringsintervallet.

I nedenstående tabel vises de farmakokinetiske parametre, der er observeret med forskellige doseringsregimer med ritonavir alene. Plasmakoncentrationen af ritonavir efter administration af en enkelt 100 mg tablet er den samme som efter en 100 mg blød gelatinekapsel efter fødeindtagelse.

**Doseringregime med ritonavir**

1 Værdier udtrykt som geometriske middelværdier. Bemærk: Ritonavir blev doseret efter et måltid for alle anførte regimer.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 100 mg en gang daglig | 100 mg to gange daglig1 | 200 mg en gang daglig | 200 mg to gange daglig | 600 mg to gange daglig |
| Cmax (g/ml) | 0,84  | 0,89 | 3,4 1,3 | 4,5 1,3 | 11,2 3,6 |
| Ctrough (g/ml) | 0,08  | 0,22 | 0,16  | 0,6 0,2 | 3,7 2,6 |
| AUC12 eller 24 | 6,6 2,4 | 6,2 | 20,0 5,6 | 21,92 6,48 | 77,5  |
| (gt/ml) |  |  |  |  | 31,5 |
| t½ (t) | ~5 | ~5 | ~4 | ~8 | ~3 til 5 |
| Cl/F (l/t) | 17,2 6,6 | 16,1 | 10,8 3,1 | 10,0 3,2 | 8,8 3,2 |

Virkning af føde på oral absorption

Føde nedsætter biotilgængeligheden af ritonavir-tabletten lidt. Administration af en enkelt 100 mg ritonavir-tablet med et moderat fedt måltid (857 kcal, 31 % kalorier fra fedt) eller et fedtrigt måltid (907 kcal, 52 % kalorier fra fedt) blev sat i forbindelse med et gennemsnitlig fald på 20-23 % i ritonavir AUC og Cmax.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af ritonavir (VB/F) er ca. 20-40 l efter en enkelt 600 mg dosis. Ritonavirs binding til humane plasmaproteiner er ca. 98-99 % og er konstant inden for koncentrationsområdet 1,0-100 µg/ml. Ritonavir binder til både humant surt alfa 1-glykoprotein (AAG) og humant serumalbumin (HSA) med sammenlignelig affinitet.

Vævsdistributionsstudier med 14C-mærket ritonavir i rotter har vist, at lever, binyrer, pankreas, nyrer og thyreoidea indeholdt den højeste koncentration af ritonavir. Et forhold mellem væv og plasma på ca. 1 målt i rotters lymfekirtler viser, at ritonavir fordeler sig i lymfevæv. Ritonavir trænger minimalt igennem til hjernen.

Biotransformation

Det er konstateret, at ritonavir i stor udstrækning metaboliseres af det hepatiske cytokrom P450-system, især af isoenzym CYP3A4-familien og i mindre udstrækning af CYP2D6-isoformen.

Dyrestudier samt *in vitro*-studie med humane hepatiske mikrosomer har vist, at ritonavir hovedsagelig metaboliseres oxidativt. Der er identificeret fire metabolitter af ritonavir hos mennesker.

Isopropylthiazol oxidationsmetabolitten (M-2) er den vigtigste metabolit og har en antiviral aktivitet, der ligner moderstoffets. Men AUC for M-2 metabolitten var ca. 3 % af moderstoffets AUC.

Lave doser af ritonavir har vist sig at have betydelig virkning på andre proteasehæmmeres farmakokinetik (og andre produkter metaboliseret via CYP3A4), og andre proteasehæmmere kan påvirke ritonavirs farmakokinetik (se pkt. 4.5).

Elimination

Humane studier med radiomærket ritonavir har vist, at udskillelsen af ritonavir hovedsagelig sker via lever-/galdesystemet; ca. 86 % af radiomærkningen blev genfundet i fæces, hvoraf en del anses for at være uabsorberet ritonavir. I disse studier fandtes udskillelse via nyrerne ikke at være en vigtig vej til udskillelse af ritonavir. Dette var i overensstemmelse med observationerne i dyrestudier.

Særlige populationer

Der blev ikke konstateret nogen klinisk betydningsfuld forskel i AUC eller Cmax mellem mænd og kvinder. Ritonavirs farmakokinetiske parametre var ikke statistisk signifikant associeret med legemsvægt eller fedtfri kropsmasse. Ritonavir plasma-eksponering hos patienter på 50-70 år doseret med 100 mg i kombination med lopinavir eller i højere doser ved fravær af andre protease- hæmmere, er sammenlignelig med, hvad der observeres hos yngre voksne.

Patienter med nedsat leverfunktion

Efter gentagen dosering af ritonavir til raske frivilige (500 mg to gange daglig) og patienter med mild til moderat svækket leverfunktion (400 mg to gange daglig) var dosiseksponeringen af ritonavir efter normaliseing af dosis ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ritonavirs farmakokinetiske parametre er ikke undersøgt hos patienter med svækket nyrefunktion. Eftersom nyreclearance af ritonavir er minimal, forventes der imidlertid ingen ændringer i kroppens samlede clearance hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatriske patienter

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre er blevet undersøgt hos hiv-inficerede børn over 2 år, som fik doser fra 250 mg/m² to gange daglig til 400 mg/m² to gange daglig. De opnåede koncentrationer af ritonavir efter 350 til 400 mg/m² to gange daglig hos pædiatriske patienter var sammenlignelige med de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange daglig. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m2) af ritonavir ca. 1,5 til 1,7 gange hurtigere hos pædiatriske patienter over 2 år end hos voksne forsøgspersoner.

Ritonavirs steady-state farmakokinetiske parametre blev undersøgt hos hiv-inficerede børn under 2 år, som fik doser fra 350 til 450 mg/m² to gange daglig. De opnåede koncentrationer af ritonavir i dette studie var meget variable og noget lavere end de koncentrationer, der blev opnået hos voksne, som fik 600 mg (ca. 330 mg/m²) to gange daglig. På tværs af dosisgrupper var oral clearance (CL/F/m2) af ritonavir faldt med alder med middelværdier på 9,0 l/t/m2 hos børn på under 3 måneder, 7,8 l/t/m2 hos børn på mellem 3 og 6 måneder og 4,4 l/t/m2 hos børn på mellem 6 og 24 måneder.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsundersøgelser med gentagen indgift i dyr har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nethinde, thyreoidea og nyrer. Leverforandringer omfattede hepatocellulære, biliære og fagocyterende elementer og ledsagedes af en stigning i leverenzymer. Hyperplasi af nethindens pigmentepitel og nedbrydning af nethinden er forekommet i alle de undersøgelser på gnavere, der er foretaget med ritonavir, men er ikke set i hunde. Ultrastrukturelle tegn antyder, at disse ændringer i nethinden kan være en følge af fosfolipidose. Kliniske undersøgelser viste imidlertid ingen klinisk betydningsfulde øjenforandringer hos mennesker på grund af medikamentet. Alle thyreoidea- forandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet. Kliniske undersøgelser hos mennesker har ikke påvist nogen ændring af klinisk betydning i thyreoideafunktionsundersøgelser.

Nyreforandringer, herunder tubulær degeneration, kronisk inflammation og proteinuri er påvist i rotter og menes at være forårsaget af en artsspecifik, spontan sygdom. Der er desuden ikke bemærket klinisk betydningsfulde nyreforandringer i kliniske undersøgelser.

Toksisk påvirkning af rotters udvikling (fosterdødelighed, nedsat fostervægt, forsinket knogledannelse og ændringer i de indre organer, herunder forsinket testis retention) fandtes hovedsaglig ved en maternelt toksisk dosis. Toksisk påvirkning af kaniners udvikling (fosterdødelighed, fald i kuldstørrelse og nedsat fostervægt) fandtes ved en maternelt toksisk dosis.

Ritonavir er ikke fundet at være mutagent eller klastogent i en serie af *in vitro* og *in vivo* målinger, herunder Ames bakterielle tilbagemutationsmåling ved hjælp af *S. typhimurium* og *Escherichia coli*, muselymfomtesten, musemikronukleustesten og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

Langtids-karcinogenicitetsundersøgelser på mus og rotter har vist et tumorgent potentiale hos disse arter, som ikke anses at være relevant for mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Copovidon

Sorbitanlaurat (E493)

Kolloid silica, vandfri (E551)

Calciumhydrogenphosphat, vandfri

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talcum (E553b)

Kolloid silica, vandfri (E551)

Polysorbat 80 (E433)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 2 år.

Flaske 3 år.

Efter åbning af beholder: 120 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ritonavir Accord tabletter er pakket i hvid polyethylen (HDPE) beholder med hvidt, børnesikret polypropylen-skruelåg og i Alu-Alu blisterpakning.

Pakningsstørrelser:

HDPE-flaske: 30, 90 og 120 stk.

Blisterpakning: 30x1, 90x1 og 120x1stk.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58129

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. marts 2025