

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ritonavir Accord 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg ritonavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do sivobebe filmsko obložene tablete v obliki kapsule z merami pribl. 17,1 mm v dolžino in 9,1 mm v širino z vtisnjeno črko "H" na eni strani in "R9" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ritonavir je indiciran za zdravljenje bolnikov (odraslih in otrok od 2. leta dalje), okuženih s HIV-1, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ritonavir morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

Ritonavir Accord 100 mg filmsko obložene tablete se uporabljajo peroralno in se morajo jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

Ritonavir Accord 100 mg filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, prelomiti ali zdrobiti.

Odmerjanje

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec z drugimi zaviralci proteaz, je treba upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila zadevnega zaviralca proteaz.

Za uporabo z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem so odobreni naslednji zaviralci proteaz HIV-1 v navedenih odmerkih.

Odrasli

Amprenavir 600 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan

Atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan

Fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan

Lopinavir v kombinaciji z ritonavirjem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ali 800 mg/200 mg

Sakvinavir 1000 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z protiretrovirusno terapijo (ART). Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z protiretrovirusno terapijo (ART), začnite z zdravljenjem s sakvinavirjem 500 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan prvih 7 dni, nato nadaljujte s sakvinavirjem 1000 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan.

Tipranavir 500 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 200 mg dvakrat na dan (tipranavir z ritonavirjem naj se ne uporablja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z protiretrovirusno terapijo).

Darunavir 600 mg dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z protiretrovirusno terapijo (ART). Pri nekaterih bolnikih, ki so že bili zdravljeni z protiretrovirusno terapijo (ART), se lahko uporablja darunavir 800 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan. Za nadaljne informacije o uporabi darunavirja enkrat dnevno pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z protiretrovirusno terapijo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.

Darunavir 800 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso dobivali ART

Otroci in mladostniki

Ritonavir je priporočljiv za otroke, stare 2 leti ali več. Za nadaljnja priporočila o odmerjanju glejte navodilo za uporabo drugega zaviralca proteaz, odobrenega za sočasno uporabo z ritonavirjem.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic: ritonavir se presnavlja predvsem v jetrih. Zato je potrebna previdnost, če je uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec pri bolnikih z insuficienco ledvic; to je odvisno od specifičnega zaviralca proteaz, s katerim je uporabljen sočasno. A ker je ledvični očistek ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka. Za specifične informacije o odmerjanju pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Okvara jeter: ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetičnih študij pri bolnikih s stabilno hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) brez dekompenzacije ni. Zato je treba ritonavir kot farmakokinetični stopnjevalec uporabljati previdno, kajti koncentracija sočasno uporabljenega zaviralca proteaz se lahko zveča. Specifična priporočila za uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca pri bolnikih z okvaro jeter so odvisna od zaviralca proteaz, s katerim je uporabljen. Za specifične informacije o odmerjanju pri tej populaciji bolnikov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Odrasli

Priporočen odmerek filmsko obloženih tablet zdravila Ritonavir Accord je 600 mg (6 tablet) peroralno dvakrat na dan (skupno 1200 mg na dan).

Prenašanje zdravila je mogoče izboljšati s postopnim zvečevanjem odmerka ritonavirja na začetku zdravljenja. Zdravljenje je treba začeti s 300 mg (3 tablete) dvakrat na dan v obdobju 3 dni in

odmerek zvečevati po 100 mg (1 tableta) dvakrat na dan do 600 mg dvakrat na dan v obdobju, ki ne presega 14 dni. Odmerka 300 mg dvakrat na dan se ne sme ohranjati več kot 3 dni.

Otroci in mladostniki (od 2. leta dalje)

Priporočeno odmerjanje ritonavirja pri otrocih je 350 mg/m^2 peroralno dvakrat na dan in ne sme preseči 600 mg dvakrat na dan. Ritonavir je treba na začetku uporabljati v odmerku 250 mg/m^2 in ga v presledkih od 2 do 3 dni zvečevati po 50 mg/m^2 dvakrat na dan (za uporabo pri tej populaciji so morda bolj primerne druge farmacevtske oblike/jakosti).

Pri starejših otrocih je namesto vzdrževalnega odmerka praška za peroralno suspenzijo ponavadi mogoče uporabiti filmsko obložene tablete.

Pretvorba odmerkov pri prehodu s praška za peroralno suspenzijo na tablete za otroke

Odmerek praška za peroralno suspenzijo	Odmerek tablet
176 mg (17,6 ml) dvakrat dnevno	200 mg zjutraj in 200 mg zvečer
262,5 mg (26,4 ml) dvakrat dnevno	300 mg zjutraj in 300 mg zvečer
350 mg (35,0 ml) dvakrat dnevno	400 mg zjutraj in 300 mg zvečer
438 mg (43,8 ml) dvakrat dnevno	500 mg zjutraj in 400 mg zvečer
526 mg (52,6 ml) dvakrat dnevno	500 mg zjutraj in 500 mg zvečer

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti ritonavir ni priporočljiv za otroke, mlajše od 2 let.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Farmakokinetični podatki kažejo, da prilagoditev odmerka za starejše bolnike ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Specifičnih podatkov za to skupino bolnikov trenutno ni, zato ni mogoče dati specifičnih priporočil za odmerjanje. Ledvični očistek ritonavirja je zanemarljiv; zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka. Ker je ritonavir v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi ga hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Okvara jeter

Ritonavir se pretežno presnavlja v jetrih in izloča skozi jetra. Farmakokinetični podatki kažejo, da odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter po vsem sodeč ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Ritonavirja ne smejo dobiti bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ritonavirja pri otrocih, starih manj kot 2 leti, nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz, je treba glede kontraindikacij upoštevati povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ali protiretrovirusnega zdravila ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter.

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ritonavir močno zavira biotransformacijo s CYP3A in CYP2D6. Uporaba naslednjih zdravil z ritonavirjem je kontraindicirana. Če ni navedeno drugače, temelji kontraindikacija na možnosti, da ritonavir zavre presnovo sočasno uporabljenega zdravila, kar povzroči večjo izpostavljenost sočasno uporabljenemu zdravilu in tveganje za klinično pomembne neželene učinke.

Vpliv ritonavirja na modulacijo encimov je morda odvisen od odmerka. Za nekatera zdravila so kontraindikacije lahko pomembnejše, če je ritonavir uporabljen kot protiretrovirusno zdravilo, kot če je uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec (npr. rifabutin in vorikonazol):

Skupina zdravil	Zdravila v skupini	Razlog
Povečanje ali zmanjšanje koncentracije sočasno uporabljenega zdravila		
Antagonist adrenergičnih receptorjev α_1	Alfuzosin	Povečana koncentracija alfuzosina v plazmi, kar lahko vodi v resno hipotenzijo (glejte poglavje 4.5).
Analgetiki	Petidine, piroksikam, propoksifen	Povečana koncentracija norpetidina, piroksikama in propoksifena v plazmi. S tem se poveča tveganje za resno respiratorno depresijo, hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke teh zdravil.
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti raku	Neratinib Venetoklaks	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, kar lahko poveča tveganje za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5). Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo titracije odmerka (glejte poglavje 4.5).
Antiaritmiki	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Povečana koncentracija amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona, kinidina v

		plazmi. S tem se poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke teh zdravil.
Antibiotik	Fusidna kislina	Povečana koncentracija fusidne kisline in ritonavirja v plazmi.
Antimikotik	Vorikonazol	Sočasna uporaba ritonavirja (400 mg dvakrat na dan ali več) in vorikonazola je kontraindicirana zaradi znižanja koncentracije vorikonazola v plazmi in možne izgube učinka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za zdravljenje protina	Kolhicin	Možnost resnih in/ali smrtno nevarnih reakcij pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	Astemizol, terfenadin	Povečana koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije, povzročene s tema zdraviloma.
Zdravilo za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	Rifabutin	Sočasna uporaba ritonavirja (500 mg dvakrat dnevno), odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, in rifabutina zaradi povečanja koncentracije rifabutina v serumu in tveganja za neželene učinke, vključno z uveitisom (glejte poglavje 4.4). Priporočila za uporabo ritonavirja, odmerjanega kot farmakokinetičnega stopnjevalca z rifabutinom, so navedena v poglavju 4.5.
Antipsihotiki/nevroleptiki	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Klozapin, pimozid	Povečana koncentracija klozapina in pimozida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne hematološke nepravilnosti oz. druge resne neželene učinke teh zdravil.
	Kvetiapin	Povečana plazemska koncentracija kvetiapina, kar lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapiinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5)
Derivati ergot alkaloidov	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povečana koncentracija ergot- derivatov v plazmi s posledičnimi akutnimi ergotskimi toksičnimi učinki, vključno z vazospazmom in ishemijo.
Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil	Cisaprid	Povečana koncentracija cisaprida v plazmi. S tem se poveča tveganje za resne aritmije, povzročene s tem zdravilom.
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov Zaviralci reduktaze HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Povečana koncentracija lovastatina in simvastatina v plazmi; s tem se poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci mikrosomalnega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Zvišane plazemske koncentracije lomitapida (glejte poglavje 4.5).
Zaviralec PDE5	Avanafil Sildenafil Vardenafil	Povečana plazemska koncentracija avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kontraindiciran je le, kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Povečana koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega obstaja večja možnost neželenih učinkov sildenafil (vključno s hipotenzijo in sinkopo). Glede sočasne uporabe sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo glejte poglavji 4.4 in 4.5. Povečana plazemska koncentracija vardenafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Sedativi/hipnotiki	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam	Povečana koncentracija klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. S tem se poveča tveganje za čezmerno sedacijo in respiratorno depresijo, ki sta povzročeni s temi zdravili. (Za previdnost pri uporabi parenteralnega midazolama glejte poglavje 4.5.)
Zmanjšanje koncentracije ritonavirja		
Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora s šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za znižanje plazemske koncentracije in kliničnih učinkov ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ritonavir ne ozdravi okužbe s HIV-1 ali AIDS-a. Bolnikom, ki dobivajo ritonavir ali kakšno drugo protiretrovirusno zdravilo, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV-1.

Čeprav je bilo dokazano, da učinkovito zaviranje virusov s protivirusnim zdravljenjem bistveno zmanjša tveganje za spolni prenos, preostalo tveganje ne more biti izključeno. Potrebni so previdnostni ukrepi za prenos v skladu z nacionalnimi smernicami.

Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec z drugimi zaviralci proteaz, je treba upoštevati vse podrobnosti opozoril in previdnostnih ukrepov za posamezen zaviralec proteaz; zato natančno preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec

Bolniki s kronično drisko ali malabsorpcijo

Dodaten nadzor je priporočljiv, če se pojavi driska. Razmeroma velika pogostnost driske med zdravljenjem z ritonavirjem lahko ogrozi absorpcijo in (zaradi zmanjšane sodelovanja bolnika) učinkovitost ritonavirja ali drugih sočasno uporabljenih zdravil. Hudo, dolgotrajno, z ritonavirjem povezano bruhanje in/ali driska lahko poleg tega ogrozi delovanje ledvic. Pri bolnikih z okvarjenim

delovanjem ledvic je priporočljivo nadzirati delovanje ledvic.

Hemofilija

Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo tipa A in B so med uporabo zaviralcev proteaz ugotavljali večjo nagnjenost h krvavitvam, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekaterim bolnikom so dali dodatni faktor VIII. V več kot polovici opisanih primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali oz. ga znova vpeljali, če je bilo pred tem prekinjeno. Izkazalo se je, da gre za vzročno razmerje, čeprav mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Parametri telesne mase in metabolizma

Med protiretrovirusnim zdravljenjem lahko pride do povečanja telesne mase ter zvišanja ravni lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so lahko deloma povezane z nadzorovanjem bolezni in načinom življenja. Za lipide je v nekaterih primerih dokazano, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni nobenih trdnih dokazov, ki bi se nanašali na to ali drugo specifično zdravilo. Pri spremljanju ravni lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati uveljavljene smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba zdraviti na klinično ustrezen način.

Pankreatitis

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvečanje serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati; če je diagnoza pankreatitisa potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Ritonavir Accord prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske obnove Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske obnove so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Grave-ova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in se lahko pojavi več mesecev po začetku zdravljenja.

Bolezni jeter

Ritonavirja ne smejo dobiti bolniki z dekompenzirano boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno terapijo, bolj ogrožajo hudi in potencialno smrtni neželeni učinki na jetrih. Pri sočasnem protivirusnem zdravljenju proti hepatitisu B ali C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter (vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom) se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavijo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba kontrolirati skladno s standardno prakso. Če se bolezen jeter pri takšnih bolnikih poslabša, pride v poštev prekinitvev ali prenehanje zdravljenja.

Bolezni ledvic

Ker je ledvični očistek ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka (glejte tudi poglavje 4.2).

V klinični praksi so pri sočasni uporabi dizoproksiltenofovirata fumarata (DF) poročali o pojavu odpovedi ledvic, okvare ledvic, povečane koncentracije kreatinina, hipofosfatemije in proksimalne tubulopatije (vključno s Fanconijevim sindromom) (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno strukturno bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Zdravilo Ritonavir Accord morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Če je ritonavir uporabljen kot protiretrovirusno zdravilo, je treba upoštevati naslednja opozorila in previdnostne ukrepe. Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec v odmerkih 100 mg in 200 mg, ni mogoče domnevati, da prav tako veljajo naslednja opozorila in previdnostni ukrepi. Če je ritonavir uporabljen kot farmakokinetični stopnjevalec, je treba upoštevati vse podrobnosti opozoril in previdnostnih ukrepov za sočasno uporabljeni zaviralec proteaz. Preverite poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti uporabljenega zaviralca proteaz, da boste ugotovili, ali pridejo v poštev spodaj navedene informacije.

Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5)

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki jemljejo ritonavir. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba ritonavirja in teh zdravil bistveno zveča njihovo koncentracijo in lahko povzroči z njimi povezane neželene učinke, npr. hipotenzijo in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba avanafilu ali vardenafilu z ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilu in ritonavirja je kontraindicirana pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci reduktaze HMGCoA

Presnova zaviralcev reduktaze HMG-CoA simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A. Sočasna uporaba ritonavirja s simvastatinom ali lovastatinom zato ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi ritonavirja z atorvastatinom, ki se v manjši meri presnavlja s CYP3A; v poštev pride zmanjšanje odmerkov. Izločanje rosuvastatina ni odvisno od CYP3A, vendar je med sočasno uporabo z ritonavirjem opisano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen, vendar je možno, da gre za posledico zaviranja transporterja. Če sta atorvastatin ali rosuvastatin uporabljena sočasno z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem ali protiretrovirusnim zdravilom, je treba uporabiti najmanjše odmerke atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Kolhicin

Pri bolnikih, zdravljenih s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o smrtno nevarnih interakcijah in interakcijah s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Digoksin

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju ritonavirja bolnikom, ki jemljejo digoksin. Pričakovati je namreč treba, da sočasna uporaba ritonavirja in digoksina zveča koncentracijo digoksina. Povečanje koncentracije digoksina se lahko sčasoma zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Bolnikom, ki ob uvedbi ritonavirja že jemljejo digoksin, je treba odmerek zmanjšati na polovico njihovega običajnega odmerka. Po začetku sočasne uporabe ritonavirja in digoksina je treba bolnike več tednov kontrolirati pogosteje kot ponavadi.

Pri bolnikih, ki ob uvedbi digoksina že jemljejo ritonavir, je treba digoksin uvesti bolj postopoma kot ponavadi. Med tem obdobjem je treba koncentracijo digoksina kontrolirati intenzivneje kot ponavadi, odmerek pa prilagajati, kot je potrebno glede na klinični in elektrokardiografski izvid ter koncentracijo digoksina.

Etinilestradiol

Med uporabo ritonavirja v terapevtskih ali majhnih odmerkih pride v poštev uporaba pregradnih ali drugih nehormonskih načinov kontracepcije. Ritonavir, uporabljen sočasno s kontraceptivi, ki vsebujejo estradiol, bo namreč verjetno zmanjšal njihov učinek in spremenil profil maternične krvavitve.

Glukokortikoidi

Sočasna uporaba ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganje sistemskih učinkov kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo (glejte poglavje 4.5).

Trazodon

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju ritonavirja bolnikom, ki uporabljajo trazodon. Trazodon je substrat CYP3A4 in pričakovati je, da sočasna uporaba ritonavirja zveča koncentracijo trazodona. V študijah medsebojnega delovanja z enim odmerkom pri zdravih prostovoljcih so zabeležili neželene učinke: navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo (glejte poglavje 4.5).

Rivaroksaban

Zaradi večjega tveganja za krvavitve ritonavirja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban (glejte poglavje 4.5).

Riociguat

Sočasna uporaba ritonavirja ni priporočljiva zaradi morebitnega povečanja izpostavljenosti riociguatu (glejte poglavje 4.5).

Vorapaksar

Sočasna uporaba ritonavirja ni priporočljiva zaradi morebitnega povečanja izpostavljenosti vorapaksarju (glejte poglavje 4.5).

Bedakvilin

Močni zaviralci CYP3A4, kot so zaviralci proteaz, lahko povečajo izpostavljenost bedakvilinu, zato se lahko poveča tveganje za neželene reakcije, povezane z bedakvilinom. Zaradi tega kombinacija bedakvilina z ritonavirjem ni priporočljiva. Sočasno jemanje bedakvilina z ritonavirjem je sprejemljivo, če koristi odtehtajo tveganje, vendar je potrebna previdnost. Priporočljivo je pogostejše spremljanje elektrokardiograma in transaminaz (glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti

zdravila za bedakvilin).

Delamanid

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, kar je povezano s podaljšanjem intervala QTc. Zato je pri sočasni uporabi delamanida z ritonavirjem priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja med celotnim obdobjem zdravljenja z delamanidom (glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Značilnosti medsebojnega delovanja zaviralcev proteaz HIV, uporabljenih sočasno z majhnimi odmerki ritonavirja, so odvisne od specifičnega sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Za opis mehanizmov in možnih mehanizmov, ki prispevajo k medsebojnemu delovanju zaviralcev proteaz, glejte poglavje 4.5. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezni spodbujevani zaviralec proteaz.

Sakvinavir

Odmerkov ritonavirja, večjih od 100 mg dvakrat na dan, ne smete uporabljati. Ugotovljeno je, da večje odmerke ritonavirja spremlja večja pogostnost neželenih učinkov. Sočasna uporaba sakinavirja in ritonavirja je povzročila hude neželene učinke, predvsem diabetično ketoacidozo in jetrne motnje, zlasti pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter.

Sakvinavirja/ritonavirja ne smete dajati sočasno z rifampicinom: med sočasno uporabo teh treh zdravil namreč obstaja tveganje za hude hepatotoksične učinke (ki se pokažejo z povečanjem jetrnih transaminaz) (glejte poglavje 4.5).

Tipranavir

Med sočasno uporabo tipranavirja z 200 mg ritonavirja so bili opisani primeri kliničnega hepatitisa in dekompenzacije jeter, vključno z nekaj smrtnimi primeri. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s sočasno okužbo s hepatitisom B ali C, kajti tveganje za toksične učinke na jetrih je pri njih večje.

Odmerkov ritonavirja, manjših od 200 mg dvakrat na dan, ne smete uporabljati, ker lahko spremenijo učinkovitost kombinacije.

Fosamprenavir

Sočasna uporaba fosamprenavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih kot 100 mg dvakrat na dan, ni klinično ocenjena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostne značilnosti kombinacije, zato ni priporočljiva.

Atazanavir

Sočasna uporaba atazanavirja z ritonavirjem v odmerkih, večjih kot 100 mg enkrat na dan, ni klinično ocenjena. Uporaba večjih odmerkov ritonavirja lahko spremeni varnostne značilnosti atazanavirja (učinki na srce, hiperbilirubinemija), zato ni priporočljiva. Kadar je atazanavir z ritonavirjem sočasno uporabljen z efavirenzem, je potrebno premisliti o povečanju odmerka ritonavirja na 200 mg enkrat na dan. V tem primeru je potrebno skrbno klinično spremljanje. Za nadaljne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo

Ritonavir ima veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavre oksidacijo po naslednjem zaporedju: CYP3A4 > CYP2D6. Sočasna uporaba zdravila Ritonavir Accord z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko poveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko poveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Pri določenih zdravilih (npr. pri alprazolamu) se lahko zaviralni učinki ritonavirja na CYP3A4 sčasoma zmanjšajo. Ritonavir ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein in lahko zavre ta prenašalec. Zaviralni učinek ritonavirja (z drugimi zaviralci proteaz ali brez njih) na aktivnost P-gp se lahko sčasoma zmanjša (npr. digoksin in feksofenadin – glejte spodnjo tabelo “Učinki ritonavirja na neretrovirusna zdravila”). Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo s CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 in tako lahko poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh. Posledica je lahko manjša sistemska izpostavljenost takšnim zdravilom, kar lahko zmanjša ali skrajša njihov terapevtski učinek.

Pomembne informacije o medsebojnem delovanju zdravil med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca vsebuje tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo ritonavirja

Sočasna uporaba zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjša koncentracijo ritonavirja v serumu, ker šentjanževka inducira encime, ki presnavljajo zdravila. Zdravil rastlinskega izvora s šentjanževko se zato ne sme uporabljati v kombinaciji z ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, je treba njeno jemanje prekiniti in, če je mogoče, kontrolirati raven virusov. Koncentracija ritonavirja se lahko po prenehanju jemanja šentjanževke zveča. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka ritonavirja. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po opustitvi šentjanževke (glejte poglavje 4.3).

Določena sočasno uporabljena zdravila (npr. delavirdin, efavirenz, fenitoin in rifampicin) lahko vplivajo na koncentracijo ritonavirja v serumu. Ta medsebojna delovanja so navedena v spodnjih tabelah interakcij.

Zdravila, na katera vpliva uporaba ritonavirja

Medsebojna delovanja med ritonavirjem in zaviralci proteaz, protiretrovirusnimi zdravili razen zaviralcev proteaz in neretrovirusnimi zdravili so naštet v spodnjih tabelah. Ta seznam ni vsevključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno posamezen SmPC.

Medsebojno delovanje zdravil – ritonavir z zaviralci proteaz

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Ocenjena zdravila	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 na 12 ur	100 na 12 ur	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5 -krat
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo amprenavirja v serumu. Klinična preskušanja so potrdila varnost in učinkovitost 600 mg amprenavirja dvakrat na dan z ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za amprenavir.					
Atazanavir	300 na 24 ur	100 na 24 ur	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2-krat	↑ 11-krat ↑ 3-7-krat

Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo atazanavirja v serumu. Klinična preskušanja so potrdila varnost in učinkovitost 300 mg atazanavirja enkrat na dan s 100 mg ritonavirja enkrat na dan za zdravljenje bolnikov, ki so že dobivali terapijo. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za atazanavir.

Darunavir	600, posamičen	100 na 12 ur	Darunavir	↑ 14-krat	
Ritonavir zavira CYP3A in tako zveča koncentracijo darunavirja v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka darunavirja je treba darunavir uporabljati skupaj z ritonavirjem. Odmerki ritonavirja, večji od 100 mg dvakrat na dan skupaj z darunavirjem niso raziskani. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.					
Fosamprenavir	700 na 12 ur	100 na 12 ur	Amprenavir	↑ 2,4-krat	↑ 11-krat
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo amprenavirja (iz fosamprenavirja) v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka je treba fosamprenavir uporabiti z ritonavirjem. Klinična preskušanja so potrdila varnost in učinkovitost 700 mg fosamprenavirja dvakrat na dan s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan. Ritonavir s fosamprenavirjem ni raziskan v odmerkih, večjih od 100 mg dvakrat na dan. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za fosamprenavir.					
Indinavir	800 na 12 ur	100 na 12 ur	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 na 12 ur	400 na 12 ur	Indinavir ³	↔	↑ 4-krat
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo indinavirja v serumu. Ustrezni odmerki te kombinacije, kar zadeva učinkovitost in varnost, niso ugotovljeni. Z odmerki, višjimi od 100 mg dvakrat na dan, se farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem le minimalno poveča. Med sočasno uporabo ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) in indinavirja (800 mg dvakrat na dan) je potrebna previdnost, kajti poveča se lahko tveganje za nefrolitiazio.					
Nelfinavir	1250 na 12 ur	100 na 12 ur	Nelfinavir	↑ 20-39 %	ND
	750, posamičen	500 na 12 ur	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo nelfinavirja v serumu. Ustrezni odmerki te kombinacije, kar zadeva učinkovitost in varnost, niso ugotovljeni. Z odmerki, višjimi od 100 mg dvakrat na dan, se farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem le minimalno poveča.					
Sakvinavir	1000 na 12 ur	100 na 12 ur	Sakvinavir ⁴	↑ 15-krat	↑ 5-krat
			Ritonavir	↔	↔
	400 na 12 ur	400 na 12 ur	Sakvinavir ⁴	↑ 17-krat	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zavira CYP3A4 in tako zveča koncentracijo sakvinavirja v serumu. Sakvinavir morate uporabljati zgolj v kombinaciji z ritonavirjem. Ritonavir 100 mg dvakrat na dan s sakvinavirjem 1000 mg dvakrat na dan zagotavlja 24-urno sistemsko izpostavljenost sakvinavirju, ki je podobna ali večja, kot je dosežena s 1200 mg sakvinavirja trikrat na dan brez ritonavirja.					
V klinični študiji, s katero so pri zdravih prostovoljcih raziskali medsebojno delovanje 600 mg rifampicina enkrat na dan ter 1000 mg sakvinavirja s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan, so po 1 do 5 dneh sočasne uporabe zabeležili hude toksične učinke na jetrne celice z povečanjem transaminaz do > 20-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Zaradi tveganja za hepatotoksične učinke sakvinavirja/ritonavirja ne smete dajati skupaj z rifampicinom.					

Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sakvinavir.

Tipranavir	500 na 12 ur	200 na 12 ur	Tipranavir Ritonavir	↑11-krat ↓40 %	↑29-krat ND
Ritonavir zavira CYP3A in tako zveča koncentracijo tipranavirja v serumu. Za zagotovitev terapevtskega učinka je treba tipranavir dajati z nizkoodmernim ritonavirjem. S tipranavirjem ne smete uporabljati odmerkov ritonavirja, manjših od 200 mg dvakrat na dan, ker lahko spremenijo učinkovitost kombinacije. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tipranavir.					
ND: Ni določeno.					
1. Na podlagi medštudijske primerjave s 400 mg samega atazanavirja enkrat na dan.					
2. Na podlagi medštudijske primerjave s 1200 mg samega amprenavirja dvakrat na dan.					
3. Na podlagi medštudijske primerjave z 800 mg samega indinavirja trikrat na dan.					
4. Na podlagi medštudijske primerjave s 600 mg samega sakvinavirja trikrat na dan.					

Medsebojno delovanje zdravil – ritonavir s protiretrovirusnimi zdravili razen zaviralcev proteaz

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek zdravila Ritonavir (mg)	Ocenjeno zdravilo	AUC	C _{min}
Didanozin	200 na 12 ur	600 na 12 ur 2 uri pozneje	Didanozin	↓13 %	↔
Ritonavir je priporočljivo jemati s hrano, didanozin pa je treba vzeti na prazen želodec. Zato mora med uporabo enega in drugega miniti 2,5 ure. Spreminjanje odmerka praviloma ni potrebno.					
Delavirdin	400 na 8 ur	600 na 12 ur	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑75 %
Primerjava podatkov iz preteklosti ne kaže vpliva ritonavirja na farmakokinetiko delavirdina. Če je ritonavir uporabljen v kombinaciji z delavirdinom, pride v poštev zmanjšanje odmerka ritonavirja.					
Efavirenz	600 na 24 ur	500 na 12 ur	Efavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
Med sočasno uporabo efavirenza z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusnim zdravilom, so opažali večjo pogostnost neželenih učinkov (npr. omotico, navzejo, parestezije) in laboratorijskih nepravilnosti (povečanje jetrnih encimov).					
Maravirok	100 na 12 ur	100 na 12 ur	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zavira CYP3A in tako zveča koncentracijo maraviroka v serumu. Maravirok je mogoče uporabiti z ritonavirjem, da bi dosegli večjo izpostavljenost maraviroku. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.					
Nevirapin	200 na 12 ur	600 na 12 ur	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Sočasna uporaba ritonavirja z nevirapinom ne povzroči klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki nevirapina ali ritonavirja.					
Raltegravir	400, posamičen odmerek	100 na 12 ur	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Sočasna uporaba ritonavirja in raltegravirja nekoliko zniža koncentracijo raltegravirja.					
Zidovudin	200 na 8 ur	300 na 6 ur	Zidovudin	↓ 25 %	ND

Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo zidovudina in koncentracija zidovudina se zato lahko rahlo zveča. Spreminjanje odmerka praviloma ni potrebno.

ND: Ni določeno

1. Na podlagi primerjave vzporednih skupin.

Učinki ritonavirja na sočasno uporabljena neretrovirusna zdravila

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerek sočasno uporabljenega zdravila (mg)	Odmerek ritonavirja (mg)	Vpliv na AUC sočasno uporabljenega zdravila	Vpliv na C _{max} sočasno uporabljenega zdravila
------------------------------	---	--------------------------	---	--

Antagonist adrenergičnih receptorjev α1

Alfuzosin Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo alfuzosina v plazmi in je zato **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).

Derivati amfetamina

Amfetamin Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo amfetamina in njegovih derivatov. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Analgetiki

Buprenorfine	16 na 24 ur	100 na 12	↑57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfine		ur	↑33 %	↑108 %
Presnovki glukuronida			↔	↔

Večja koncentracija buprenorfina in njegovega aktivnega presnovka v plazmi ni povzročila klinično pomembnih farmakodinamičnih sprememb v populaciji bolnikov s toleranco za opioide. Prilagoditev odmerkov buprenorfina ali ritonavirja v primeru njune skupne uporabe zato najbrž ni potrebna. Če ritonavir uporabljate v kombinaciji z drugim zaviralcem proteaz in buprenorfinom, morate za specifične informacije o odmerjanju sočasno uporabljenega zaviralca proteaz upoštevati njegov povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Petidin, piroksikam, propoksifen Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo petidina, piroksikama in propoksifena v plazmi in je zato **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).

Fentanil¹ Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo fentanila v plazmi. Med sočasno uporabo fentanila in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (vključno z respiratorno depresijo).

Metadon ¹	5, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↓36 %	↓38 %
----------------------	----------------------	--------------	-------	-------

Zaradi indukcije glukuronidacije utegne biti med sočasno uporabo metadona in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, potreben večji odmerek metadona. Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikov klinični odziv na zdravljenje z metadonom.

Morfin Koncentracija morfina se lahko zveča zaradi glukuronidacije, ki jo inducira sočasna uporaba ritonavirja, odmerjanega kot protivirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec

Antianginozna zdravila

Ranolazin	Zaradi inhibicije CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina. Sočasna uporaba z ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Antiaritmiki				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin, digoksin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona in kinidina v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
	0,5 posamičen i.v. odmerek	300 na 12 ur, 3 dni	↑ 86 %	ND
	0,4 posamičen peroralni odmerek	200 na 12 ur, 13 dni	↑ 22 %	↔
	Interakcija je morda posledica tega, da ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, spremeni s P-glikoproteinom posredovani iztok digoksina. Povečana koncentracija digoksina, ugotovljena pri prejemnikih ritonavirja, se lahko sčasoma zmanjša, ko se pojavi indukcija (glejte poglavje 4.4).			
Antiastrmatik				
Teofilin ¹	3 mg/kg na 8 ur	500 na 12 ur	↓43 %	↓32 %
	Zaradi indukcije CYP1A2 utegne biti med sočasno uporabo z ritonavirjem potreben večji odmerek teofilina.			
Zdravila za zdravljenje raka				
Afatinib	20 mg, posamezen odmerek	200 na 12 h/1 h prej	↑ 48 %	↑
	39%			
	40 mg, posamezen odmerek	200 na 12 h/sočasno	↑ 19 %	↑
	4%			
	40 mg, posamezen odmerek	200 na 12 h/6 h pozneje	↑ 11 %	↑ 5 %
	Koncentracije v serumu se lahko povišajo zaradi proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP) in akutnega zaviranja P-gp s strani ritonavirja. Obseg povečanja vrednosti AUC in C _{max} je odvisen od časa dajanja ritonavirja. Pri sočasni uporabi afatiniba z ritonavirjem je potrebna previdnost (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib). Preverjajte morebitne neželene učinke, povezane z afatinibom.			
Abemaciclib	Zaradi zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo. Sočasni uporabi abemacicliba in ritonavirja se je treba izogniti. Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, glejte priporočila glede prilagoditve odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.			
Apalutamid	Apalutamid je zmeren do močen induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti ritonavirju in s tem možnost izgube virološkega odziva. Poleg tega se ob sočasni uporabi z ritonavirjem lahko povečajo serumske koncentracije, kar lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno s konvulzivnimi napadi. Sočasna uporaba ritonavirja z apalutamidom ni priporočljiva.			

Ceritinib	Koncentracije v serumu se lahko povišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp s strani ritonavirja. Pri sočasni uporabi ceritiniba z ritonavirjem je potrebna previdnost. Priporočila za prilagoditev odmerkov so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Preverjajte morebitne neželene učinke, povezane s ceritinibom.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sočasna uporaba z ritonavirjem lahko zveča koncentracijo v serumu in posledično tudi pojavljanje neželenih učinkov.			
Enkorafenib	Serumske koncentracije se lahko povečajo ob sočasni uporabi z ritonavirjem, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in ritonavirja se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba ritonavir uporabiti in pozorno spremljati bolnikovo varnost.			
Fostamatinib	Sočasna uporaba fostamatiniba z ritonavirjem lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči od odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.			
Ibrutinib	Koncentracije ibrutiniba v serumu se lahko povečajo zaradi zaviranja CYP3A s strani ritonavirja, kar poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba z ritonavirjem se je treba izogibati. Če je korist večja od tveganja in je treba uporabiti ritonavir, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in bolnika skrbno spremljajte zaradi toksičnosti.			
Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem. Sočasna uporaba neratiniba in ritonavirja je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenje ogrožajočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).			
Venetoklaks	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks).			
Antikoagulant				
Rivaroksaban	10, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 153 %	↑ 55 %
	Inhibicija CYP3A in P-gp poveča koncentracijo rivaroksabana v plazmi in njegove farmakodinamične učinke; to lahko poveča tveganje za krvavitve. Zato ritonavirja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo rivaroksaban.			
Vorapaksar	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zaviranja CYP3A s strani ritonavirja. Sočasna uporaba vorapaksarja z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za vorapaksar).			
Varfarin	5, posamičen odmerek	400 na 12 ur	↑ 9 %	↓ 9 %
S-varfarin			↓ 33 %	↔
R-varfarin				
	Indukcija CYP1A2 in CYP2C9 povzroči znižanje koncentracije R-varfarina, medtem ko na farmakokinetiko S-varfarina sočasna uporaba ritonavirja vpliva le malo. Znižana koncentracija R-varfarina lahko zmanjša antikoagulantni učinek. Zato je med sočasno uporabo varfarina in ritonavirja,			

odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, priporočljivo nadziranje antikoagulacijskih parametrov.

Antiepileptiki

Karbamazepin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo karbamazepina v plazmi. Med sočasno uporabo karbamazepina in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, inducira oksidacijo s CYP2C9 in glukuronidacijo, zato je treba pričakovati, da zniža koncentracijo antiepileptičnih zdravil v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije v serumu in terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža koncentracije ritonavirja v serumu.

Antidepresivi

Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina in sertralina. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).
Dezipramin	100, posamičen peroralni odmerek 500 na 12 ur ↑145 % ↑22 % AUC 2-hidroksi presnovka se je zmanjšala za 15 %, njegova C _{max} pa za 67 %. Če je dezipramin uporabljen sočasno z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo, je odmerek dezipramina priporočljivo zmanjšati.
Trazodon	50, posamičen odmerek 200 na 12 ur ↑2,4-krat ↑34 % Med sočasno uporabo trazodona z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, so opažali večjo incidenco neželenih učinkov, povezanih s trazodonom. Če trazodon uporabite sočasno z ritonavirjem, morate kombinacijo uporabljati previdno, trazodon uvesti v najmanjšem odmerku ter kontrolirati bolnikov klinični odziv in prenašanja.

Zdravila za zdravljenje protina

Kolhicin	Pri sočasni uporabi kolhicina z ritonavirjem je mogoče pričakovati zvečano koncentracijo kolhicina. Pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ki so se zdravili s kolhicinom in ritonavirjem (zaviranje CYP3A4 in P-gp), so poročali o smrtno nevarnih interakcijah in interakcijah s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glejte informacije o predpisovanju kolhicina.
----------	--

Antihistaminiki

Astemizol, terfenadin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo astemizola in terfenadina v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Feksofenadin	Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, lahko spremeni s P-glikoproteinom posredovani iztok feksofenadina in tako zveča koncentracijo feksofenadina. Zveča nje koncentracije feksofenadina se lahko sčasoma zmanjša, ko se razvije indukcija.
Loratadin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je treba pričakovati, da zveča

koncentracijo loratadina v plazmi. Med sočasno uporabo loratidina in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.

Protimikrobna zdravila				
Fusidna kislina	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo obeh, fusidne kisline in ritonavirja, v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).			
Rifabutin ¹	150 na dan	500 na 12 ur	↑4-krat	↑2,5-krat
Presnovek 25- <i>O</i> -dezacetilrifabutin			↑38-krat	↑16-krat
Rifampicin	Sočasna uporaba rifabutina in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, je kontraindicirana zaradi velikega povečanja AUC rifabutina (glejte poglavje 4.3). Pri nekaterih zaviralcih proteaz, sočasno uporabljenih z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem, je indicirano zmanjšanje odmerka rifabutina na 150 mg trikrat na teden. Upoštevati je treba specifična priporočila v povzetku glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljenega zaviralca proteaz. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno zdravljenje tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV. Rifampicin lahko inducira presnovo ritonavirja, vendar omejeni podatki kažejo, da je ob sočasni uporabi visokih odmerkov ritonavirja (600 mg dvakrat dnevno) in rifampicina dodatni inducirajoči vpliv rifampicina (poleg ritonavirja samega) majhen in v primeru visokoodmerne terapije z ritonavirjem nima klinično pomembnega vpliva na koncentracijo ritonavirja. Vpliv ritonavirja na rifampicin ni znan.			
Vorikonazol	200 na 12 ur	400 na 12 ur	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 na 12 ur	100 na 12 ur	↓ 39 %	↓ 24 %
	Sočasna uporaba ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo, in vorikonazola je kontraindicirana zaradi zmanjšane koncentracije vorikonazola (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi vorikonazola in ritonavirja, odmerjanega kot farmakokinetični stopnjevalec, se je treba izogibati, razen če pretehtanje koristi in tveganj za bolnika upravičuje uporabo vorikonazola.			
Atovakon	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, inducira glukuronidacijo, zato je treba pričakovati, da zmanjša koncentracijo atovakona v plazmi. Med sočasno uporabo atovakona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije v serumu in terapevtskih učinkov.			
Bedakvilin	Študije medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem niso bile opravljene. V študiji medsebojnega delovanja s posameznim odmerkom bedakvilina in večkratnim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja se je vrednost AUC bedakvilina povečala za 22 %. To povečanje je verjetno posledica ritonavirja in pri dolgotrajni sočasni uporabi bo morda opazen izrazitejši učinek. Zaradi tveganja za neželene učinke, povezane z bedakvilinom, sočasna uporaba ni priporočljiva. Sočasno jemanje bedakvilina z ritonavirjem je sprejemljivo, če koristi odtehtajo tveganje, vendar je potrebna previdnost. Priporočljivo je pogostejše spremljanje elektrokardiograma in transaminaz (glejte poglavje 4.4 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakvilin).			
Klaritromicin	500 na 12 ur,	200 na 8 ur	↑77 %	↑31 %

presnovek 14-OH
klaritromicina

↓100 %

↓ 99 %

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba zmanjševati, ker ima klaritromicin široko terapevtsko okno. Sočasno z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, ne smete uporabljati odmerkov klaritromicina, večjih od 1 g na dan. Pri bolnikih z okvaro ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina: bolnikom z očistkom kreatinina od 30 do 60 ml/min je treba odmerek zmanjšati za 50 %, tistim z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min pa za 75 %.

Delamanid

Študije medsebojnega delovanja samo z ritonavirjem niso bile opravljene. V študiji medsebojnega delovanja med zdravili, opravljeni pri zdravih prostovoljcih s 14-dnevnim odmerjanjem delamanida v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno se je izpostavljenost presnovku delamanida DM-6705 povečala za 30 %. Če je potrebno sočasno dajanje delamanida z ritonavirjem, je zaradi tveganja podaljšanja intervala QTc, povezanega s presnovkom DM-6705, priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja v celotnem obdobju zdravljenja z delamanidom (glejte poglavje 4.4 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Eritromicin,
itakonazol

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo eritromicina in itakonazola v plazmi. Med sočasno uporabo eritromicina ali itakonazola z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.

Ketokonazol

200 na dan 500 na 12 ur ↑ 3,4-krat ↑ 55 %
Ritonavir zavira presnovo ketokonazola s CYP3A. Med sočasno uporabo ketokonazola in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, pride zaradi večje incidence neželenih učinkov na prebavila in jetra v poštev zmanjšanje odmerka ketokonazola.

Sulfamethoxazole/
Trimetoprim²

800/160, 500 na 12 ur ↓20 % / ↔
posamičen odmerek ur ↑20 %
Med sočasnim zdravljenjem z ritonavirjem odmerka kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim praviloma ni treba spreminjati.

Antipsihotiki/Nevroleptiki

Klozapin, pimozid

Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo klozapina in pimozida v plazmi in je zato **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).

Haloperidol,
risperidon,
tioridazin

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo, verjetno zavira CYP2D6, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo haloperidola, risperidona in tioridazina. Med sočasno uporabo teh zdravil in protiretrovirusnih odmerkov ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.

Lurasidon

Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona. Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Kvetiapin

Zaradi inhibicije CYP3A z ritonavirjem, lahko pričakujemo povečane koncentracije kvetiapina. Sočasna uporaba zdravila ritonavirja in kvetiapina je **kontraindicirana**, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapinom.

Agonisti β2-receptorjev (dolgodelujoči)

Salmeterol

Ritonavir zavira CYP3A4 in pričakovati je treba izrazito povečanje koncentracije salmeterola v plazmi. Sočasna uporaba zato ni priporočljiva.

Antagonisti kalcijevih kanalčkov

Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo antagonistov kalcijevih kanalčkov v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.
---------------------------------------	---

Antagonisti endotelinskih receptorjev

Bosentan	Sočasna uporaba bosentana in ritonavirja lahko poveča maksimalno koncentracijo bosentana v stanju dinamičnega ravnovesja in površino pod krivuljo (AUC).
Riociguat	Koncentracije v serumu se lahko povišajo zaradi zaviranja CYP3A in P-gp s strani ritonavirja. Sočasna uporaba riociguata z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).

Derivati ergot alkaloidov

Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo derivatov ergot metilergonovin alkaloidov v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
---	---

Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil

Cisaprid	Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo cisaprida v plazmi in je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
----------	---

Direktno delujoča protivirusna zdravila proti virusu hepatitisa C (HCV)

Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z ritonavirjem. Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Ritonavir Accord ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
--------------------------	--

Zaviralci proteaz virusa hepatitisa C (HCV)

Simeprevir	200 na dan 100 na 12 ur ↑7,2-krat ↑4,7-krat Ritonavir zveča plazemske koncentracije simeprevirja, kar je posledica zaviranja CYP3A4. Sočasna uporaba ritonavirja s simeprevirjem ni priporočljiva.
------------	--

Zaviralci reduktaze HMG-CoA

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Pri zaviralcih reduktaze HMG-CoA, ki so zelo odvisni od presnove s CYP3A (npr. lovastatin in simvastatin), je treba med sočasno uporabo z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, pričakovati izrazito povečanje njihove koncentracije v plazmi. Ker lahko povečana koncentracija lovastatina in simvastatina povzroči nagnjenost k miopatijam, vključno z rhabdomiolizo, je sočasna uporaba teh zdravil z ritonavirjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A. Izločanje rosuvastatina ni odvisno od CYP3A, vendar je med sočasno uporabo z ritonavirjem opisano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jase, vendar je možno, da gre za posledico zaviranja transporterja. Če sta atorvastatin ali rosuvastatin uporabljena sočasno z ritonavirjem kot farmakokinetičnim stopnjevalcem ali protiretrovirusnim zdravilom, je treba uporabiti najmanjše možne odmerke atorvastatina ali rosuvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A in medsebojnega delovanja z ritonavirjem ni pričakovati. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.
--	--

Hormonski kontraceptivi

Etinilestradiol	50 µg, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↓ 40 %	↓ 32 %
-----------------	--------------------------	--------------	--------	--------

Med sočasno uporabo ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je treba zaradi znižanja koncentracije etinilestradiola uporabljati pregradne ali druge nehormonske načine kontracepcije. Verjetno je, da bo ritonavir spremenil profil maternične krvavitve in zmanjšal učinkovitost kontraceptivov, ki vsebujejo estradiol (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Ciklosporin, takrolimus, everolimus Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A4, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo ciklosporina, takrolimusa ali everolimusa v plazmi. Med sočasno uporabo teh zdravil z ritonavirjem je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.

Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov

Lomitapid CYP3A4 zaviralci povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida. Zato je sočasna uporaba zdravila Ritonavir Accord z lomitapidom kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).

Inhibitorji fosfodiesteraze (PDE5)

Avanafil	50, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 13-krat	↑ 2,4-krat
----------	-----------------------	--------------	-----------	------------

Sočasna uporaba avanafila z ritonavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sildenafil	100, posamičen odmerek	500 na 12 ur	↑ 11-krat	↑ 4-krat
------------	------------------------	--------------	-----------	----------

Sildenafil za zdravljenje erektilne disfunkcije je treba previdno uporabljati z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusnim zdravilom ali farmakokinetičnim stopnjevalcem. V nobenem primeru ne sme odmerek sildenafilu preseči 25 mg v 48 urah (glejte tudi poglavje 4.4). Sočasna uporaba sildenafilu in ritonavirja je **kontraindicirana** pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Tadalafil	20, posamičen odmerek	200 na 12 ur	↑ 124 %	↔
-----------	-----------------------	--------------	---------	---

Med sočasno uporabo tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije in ritonavirja, odmerjanega kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je potrebna previdnost; odmerek tadalafilu je treba zmanjšati in ne sme preseči 10 mg na 72 ur. Ob tem je potrebno intenzivnejše nadziranje glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi tadalafilu z ritonavirjem pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tadalafil.

Vardenafil	5, posamičen odmerek	600 na 12 ur	↑ 49-krat	↑ 13-krat
------------	----------------------	--------------	-----------	-----------

Sočasna uporaba vardenafila z ritonavirjem je **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).

Sedativi/hipnotiki

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni in parenteralni midazolam Sočasna uporaba ritonavirja ponavadi zveča koncentracijo klorazepata, diazepama, estazolama in flurazepama v plazmi in je zato **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3). Midazolam se obsežno presnavlja s pomočjo CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Ritonavir Accord lahko zelo zveča koncentracijo tega benzodiazepina. Študij medsebojnega delovanja glede sočasne uporabe zdravila Ritonavir

Accord in benzodiazepinov ni bilo izvedenih. Na podlagi podatkov o drugih zaviralcih CYP3A4 pa je mogoče pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama značilno višje po peroralni uporabi. Zato zdravila Ritonavir Accord ne smete uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Ritonavir Accord in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz nakazujejo možno 3- do 4-kratno povečanje koncentracije midazolama v plazmi. Če zdravilo Ritonavir Accord uporabite sočasno s parenteralnim midazolamom, morate to izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančno klinično spremljanje in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali podaljšane sedacije. V poštevek pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.

Triazolam	0,125, posamičen odmerek	200, 4 odmerki	↑>20 krat	↑87 %
Petidin	50, posamičen peroralni odmerek	500 na 12 ur	↓62 %	↓59 %
Presnovek norpetidina			↑47 %	↑87 %

Uporaba petidina in ritonavirja je **kontraindicirana** zaradi povečane koncentracije presnovka norpetidina, ki deluje analgetično in stimulira osrednje živčevje. Povečana koncentracija norpetidina lahko poveča tveganje za učinke na osrednjem živčevju (npr. konvulzivne napade), glejte poglavje 4.3.

Alprazolam	1, posamičen odmerek	200 na 12 ur, 2 dni	↑2,5-krat	↔
		500 na 12 ur, 10 dni	↓12 %	↓16 %

Po uvedbi ritonavirja se je pojavila inhibicija presnove alprazolama. Po 10-dnevni uporabi ritonavirja niso opazili nobenega zaviralnega učinka ritonavirja. Kadar je alprazolam uporabljan sočasno z ritonavirjem, odmerjanim kot protiretrovirusno zdravilo ali farmakokinetični stopnjevalec, je prvih nekaj dni potrebna previdnost, preden se razvije indukcija presnove alprazolama.

Buspiron				
----------	--	--	--	--

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec ali kot protiretrovirusno zdravilo, zavira CYP3A, zato je treba pričakovati, da zveča koncentracijo buspirona v plazmi. Med sočasno uporabo buspirona in ritonavirja je priporočljivo natančno nadziranje terapevtskih in neželenih učinkov.

Uspavalo				
Zolpidem	5	200, 4 odmerki	↑28 %	↑22 %
Zolpidem in ritonavir je mogoče uporabljati skupaj ob natančnem nadziranju prekomernih sedativnih učinkov.				

Zdravilo za zdravljenje odvisnosti od nikotina				
Bupropion	150	100 na 12 ur	↓22 %	↓21 %
	150	600 na 12 ur	↓66 %	↓62 %

Ritonavir je v veliki meri vezan na beljakovine. Zato je poleg zgoraj naštetih interakcij treba upoštevati možnost večjih terapevtskih in toksičnih učinkov zaradi izpodrinjenja sočasno uporabljenih zdravil z vezave na beljakovine.

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Pomembne informacije o medsebojnem delovanju zdravil med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca vsebuje tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂: zaviralci protonske črpalke in antagonisti receptorjev H₂ (npr. omeprazol ali ranitidin) lahko zmanjšajo koncentracijo sočasno uporabljenih zaviralcev proteaz. Za specifične informacije o vplivu sočasne uporabe zdravil, ki zmanjšujejo kislino, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljanega zaviralca proteaz. Na podlagi študij medsebojnega delovanja zaviralcev proteaz, ojačenih z ritonavirjem (lopinavir/ritonavir, atazanavir), sočasna uporaba omeprazola ali ranitidina na učinkovitost ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca ne vpliva signifikantno, čeprav se izpostavljenost rahlo spremeni (okoli 6-18 %).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med nosečnostjo je bilo ritonavirju izpostavljeno veliko število (6100 živorojenih) nosečnic; od tega je bilo 2800 živorojenih izpostavljenih v prvem trimesečju. Ti podatki se v glavnem nanašajo na izpostavljenost v primerih, ko je bil ritonavir uporabljen v kombinirani terapiji: ne v terapevtskih odmerkih ritonavirja, temveč v manjših odmerkih kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz. Ti podatki ne kažejo večjega deleža prirojenih hib kot je delež, ugotovljen s sistemi populacijskega nadzora prirojenih hib. Podatki pri živalih so pokazali toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ritonavir se lahko uporabi med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Ritonavir ima neželeno medsebojno delovanje s peroralnimi kontraceptivi. Zato je treba med zdravljenjem uporabiti drug, učinkovit in varen način kontracepcije.

Dojenje

Omejeni objavljeni podatki poročajo, da je ritonavir prisoten v materinem mleku.

Ni podatkov o učinkih ritonavirja na dojenega otroka ali o učinkih zdravila na proizvodnjo mleka.

Zaradi možnosti (1) prenosa virusa HIV (pri HIV negativnih dojenčkih), (2) razvoja virusne rezistence (pri HIV pozitivnih dojenčkih) in (3) resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku, ženske, okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne smejo dojeti svojih otrok, če prejemajo ritonavir.

Plodnost

O vplivu ritonavirja na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov ritonavirja na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Omotica je znan neželeni učinek, ki ga je treba upoštevati, kadar naj bi bolnik vozil oz. upravljal strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Neželeni učinki, povezani z uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega stopnjevalca, so odvisni od specifičnega sočasno uporabljanega zaviralca proteaz. Za informacije o neželenih učinkih glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila sočasno uporabljenega zaviralca proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju po prihodu zdravila na trg, pri odraslih bolnikih

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli samo ritonavir ali le-tega v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili, so bili gastrointestinalne motnje (vključno z diarejo, navzejo, bruhanjem, bolečinami v trebuhu (v spodnjem in zgornjem predelu)), nevrološke motnje (vključno s parestezijo in parestezijo okrog ust) in utrujenost/astenija.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Opisani so bili naslednji zmerni do hudi neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z ritonavirjem. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Učinke, ki imajo navedeno pogostnost "neznana", so ugotovili med spremljanjem po začetku trženja zdravila.

Neželeni učinki v kliničnih študijah in pomarketingnem obdobju pri odraslih bolnikih		
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila levkocitov, znižanje hemoglobina, zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev, trombocitopenija
	občasni	povečanje števila nevtrofilcev
Bolezni imunskega sistema	pogosti	probčutljivost vključno z urtikarijo in edemom obraza
	redki	anafilaksija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, protin, edem in periferni edem, dehidracija (ponavadi povezana z gastrointestinalnimi simptomi)
	občasni	diabetes mellitus
	redki	hiperglikemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	dizgevizija, parestezija okrog ust in periferna parestezija, glavobol, omotica, periferna nevropatija

	pogosti	nespečnost, anksioznost, zmedenost, motnje pozornosti, sinkopa, konvulzije
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Bolezni srca	občasni	miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, hipotenzija vključno z otrostatsko hipotenzijo, hladne okončine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	faringitis, bolečine v žrelu, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu (v zgornjem in spodnjem predelu), navzea, driska (vključno s hudo drisko in elektrolitskimi motnjami), bruhanje, dispepsija
	pogosti	anoreksija, flatulenca, razjede v ustih, gastrointestinalna krvavitev, gastroezofagealna refluksna bolezen, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis (vključno z povečanjem AST, ALT, GGT), povečanje bilirubina v krvi (vključno z zlatenico)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	srbenje, izpuščaj (eritematozni in makulopapulozni)
	pogosti	akne
	redko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija in bolečine v hrbtu
	pogosti	miozitis, rabdomioliza, mialgija, miopatija/povečana CPK
Bolezni sečil	pogosti	povečano uriniranje, okvara ledvic (oligurija, povečanje kreatinina)
	občasni	akutna odpoved ledvic
	neznana pogostnost	nefrolitiaz
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost vključno z astenijo, rdečica, občutek vročine
	pogosti	povečana telesna temperatura, hujšanje
Preiskave	pogosti	povečanje amilaze, znižanje prostega in celotnega tiroksina
	občasni	povečanje glukoze, povečanje magnezija, povečanje alkalne fosfataze

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, so se pojavljali povečanje jetrnih transaminaz, ki so presegle petkratno zgornjo normalno mejo, klinični hepatitis in ikterus.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Grave-ova bolezen in avtoimunski hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ritonavirjem, vključno s tistimi, ki so doživeli hipertrigliceridemijo, se je pojavil pankreatitis. Opisanih je bilo nekaj smrtnih primerov. Bolnike z napredujočo boleznijo HIV utegneta ogroziti povečanje trigliceridov in pankreatitis (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredujočo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostni profil ritonavirja pri otrocih, starih 2 leti in več, je podoben kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem ritonavirja pri ljudeh je malo. V kliničnih preskušanjih je en bolnik dva dni jemal 1.500 mg ritonavirja na dan; navajal je parestezije, ki so po zmanjšanju odmerka izginile. Opisan je primer ledvične odpovedi z eozinofilijo.

Med znaki toksičnosti, ki so jih ugotavljali pri živalih (miših in podganah), so zmanjšana aktivnost, ataksija, dispneja in tremor.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje ritonavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja ritonavirja mora obsegati splošne podpirne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Zaradi topnostnih značilnosti in možnosti transintestinalnega izločanja naj bi zdravljenje prevelikega odmerjanja obsegalo izpiranje želodca in uporabo aktivnega oglja. Ker se ritonavir izdatno presnavlja v jetrih in je zelo vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila zdravilo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz.
Oznaka ATC: J05AE03

Ritonavir, odmerjan kot farmakokinetični stopnjevalec

Farmakokinetično stopnjevanje z ritonavirjem temelji na tem, da ritonavir močno zavira presnovo s CYP3A. Izrazitost stopnjevanja je povezana s presnovno potjo sočasno uporabljenega zaviralca proteaz in od vpliva tega zaviralca na presnovo ritonavirja. Največjo inhibicijo presnove sočasno uporabljenega zaviralca proteaz je praviloma mogoče doseči z odmerkom ritonavirja od 100 do 200 mg dvakrat na dan, odvisno pa je od sočasno uporabljenega zaviralca proteaz. Za dodatne informacije o učinku ritonavirja na presnovo sočasno uporabljenega zaviralca proteaz glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za posamezni sočasno uporabljeni zaviralec proteaz.

Ritonavir, odmerjan kot protiretrovirusno zdravilo

Ritonavir je peroralno aktiven peptidomimetični zaviralec aspartilproteaz HIV-1 in HIV-2. Inhibicija HIV-proteaz encimu onemogoči obdelavo poliproteinskega predhodnika *gag-pol*; tako nastajajo morfološko nezreli delci HIV, nezmožni za sprožanje novih ciklov okužbe. Ritonavir ima selektivno afiniteto za HIV-proteaze in le malo zavira človeške aspartilproteaze.

Ritonavir je bil prvi zaviralec proteaz (odobren leta 1996), katerega učinkovitost je bila dokazana v študiji s kliničnimi končnimi točkami. Toda ker ritonavir zavira presnovo, se v klinični praksi pretežno uporablja kot farmakokinetični stopnjevalec drugih zaviralcev proteaz (glejte poglavje 4.2).

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in zdravilno učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 45 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 5,5 (7,6) med uporabo ritonavirja 400 mg dvakrat na dan. Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5-krat večja kot med uporabo 600 mg odmerka ritonavirja dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem preseгла potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,0 msec do 24,0 msec. Najdaljši interval PR je bil 252 msec,

primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Odpornost

Izolati HIV-1, odporni proti ritonavirju, so bili selekcionirani *in vitro* in izolirani pri bolnikih, zdravljenih s terapevtskimi odmerki ritonavirja.

Zmanjšanje protiretrovirusnega delovanja ritonavirja je v prvi vrsti povezano z mutacijami proteaz V82A/F/T/S in I84V. K odpornosti proti ritonavirju lahko pripomore tudi kopičenje drugih mutacij na proteaznem genu (vključno s položaji 20, 33, 36, 46, 54, 71 in 90). Na splošno se lahko s kopičenjem mutacij, povezanih z odpornostjo proti ritonavirju, zaradi navzkrižne odpornosti zmanjša dovzetnost za izbiro drugih zaviralcev proteaz. Za specifične informacije o mutacijah proteaz, povezanih z manjšim odzivom na ta zdravila, glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila drugih zaviralcev proteaz ali stalne uradne posodobitve.

Klinični farmakodinamični podatki

Učinke ritonavirja (samega ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami) na biološke označevalce aktivnosti bolezni, npr. število celic CD4 in virusno RNA, so ocenili v več študijah bolnikov, okuženih s HIV-1. Najpomembnejše so naslednje študije.

Uporaba pri odraslih

Kontrolirana študija, dokončana leta 1996, ritonavirja kot dodatnega zdravila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, predhodno izdatno zdravljenih z nukleozidnimi analogi in z izhodišnim številom celic CD4 ≤ 100 celic/ μ l, je pokazala zmanjšanje umrljivosti in dogodkov, ki opredeljujejo aids. Srednja povprečna sprememba v primerjavi z izhodiščno koncentracijo HIV RNA v 16 tednih je bila $-0,79 \log_{10}$ (največje srednje zmanjšanje: $1,29 \log_{10}$) v skupini, ki je prejela ritonavir, v primerjavi z $-0,01 \log_{10}$ v kontrolni skupini. Najpogosteje uporabljeni nukleozidi v tej študiji so bili zidovudin, stavudin, didanozin in zalcitabin.

V študiji, dokončani leta 1996, ki je zajela bolnike z manj napredovalo okužbo s HIV-1 (200-500 celic CD4/ μ l) brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja, je ritonavir v kombinaciji z zidovudinom ali sam zmanjšal virusno breme v plazmi in zvečal število celic CD4. Srednja povprečna sprememba v primerjavi z izhodiščno koncentracijo HIV RNA v 48 tednih je bila $-0,88 \log_{10}$ v skupini na ritonavirju, $-0,66 \log_{10}$ v skupini na ritonavirju in zidovudinu ter $-0,42 \log_{10}$ v skupini na zidovudinu.

Nadaljevanje zdravljenja z ritonavirjem je treba ocenjevati z virusnim bremenom, ker obstaja možnost odpornosti, kot je opisano v poglavju 4.1.

Pediatrična uporaba

V odprtem preskušanju, dokončanem leta 1998, s HIV okuženih, klinično stabilnih otrok, so po 48 tednih zdravljenja ugotovili pomembno razliko ($p = 0,03$) v zaznavni koncentraciji RNA v prid trojne sheme (ritonavir, zidovudin in lamivudin).

V študiji, dokončani leta 2003, je 50 otrok, starih od 4 tedne do 2 leti, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso dobivali zaviralcev proteaz in lamivudina, dobivalo ritonavir 350 ali 450 mg/m² na 12 ur sočasno z zidovudinom 160 mg/m² na 8 ur in lamivudinom 4 mg/kg na 12 ur. V analizah z namenom zdravljenja je po 16 tednih 72 % preiskovancev doseglo znižanje plazemskih RNA HIV-1 na ≤ 400 kopij/ml, po 104 tednih pa 36 % preiskovancev. Odziv je bil podoben pri obeh shemah odmerjanja in ne glede na starost bolnika.

V študiji, dokončani leta 2000, je 76 s HIV-1 okuženih otrok, starih od 6 mesecev do 12 let, ki pred tem še niso dobivali zaviralcev proteaz, lamivudina in/ali stavudina, dobivalo ritonavir od 350 do 450 mg/m² na 12 ur sočasno z lamivudinom in stavudinom. V analizi vključenih bolnikov je zmanjšanje HIV-1 RNA v plazmi na ≤ 400 izvodov/ml do 48. tedna doseglo 50 % bolnikov v skupini s 350 mg/m² in 57 % bolnikov v skupini s 450 mg/m².

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Parenteralnega pripravka ritonavirja ni, zato delež absorpcije in absolutna biološka uporabnost nista ugotovljeni. Farmakokinetiko ritonavirja so med uporabo shem z večkratnim odmerjanjem raziskovali pri netešjih odraslih prostovoljcih, okuženih s HIV. Po večkratnem odmerjanju je kopičenje ritonavirja rahlo večje, kot bi predvidevali na podlagi enkratnega odmerka, in sicer zaradi časa ter z odmerkom povezanega zvečanja navideznega očistka (Oč/F). Minimalne koncentracije ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja se sčasoma zmanjšajo, morda zaradi indukcije encimov, a se ob koncu 2. tedna stabilizirajo. Čas do maksimalne koncentracije (t_{max}) je z naraščajočimi odmerki ostal stalen, približno 4 ure. Ledvični očištek je bil v povprečju manj kot 0,1 l/uro in je bil v vsem odmernem območju razmeroma stalen.

Farmakokinetični parametri, zabeleženi z različnimi odmernimi shemami samega ritonavirja, so prikazani v spodnji tabeli. Koncentracija ritonavirja v plazmi je po uporabi 100 mg odmerka v tableti podobna kot po 100 mg odmerku v mehki želatinski kapsuli na poln želodec.

Odmerna shema ritonavirja					
	100 mg enkrat na dan	100 mg dvakrat na dan ¹	200 mg enkrat na dan	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{trough}	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 ali 24} (µg·h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vrednosti so izražene kot geometrične sredine. Opomba: ritonavir je bil v vseh navedenih shemah uporabljen po obroku.

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

Hrana nekoliko zmanjša biološko uporabnost filmsko obloženih tablet ritonavirja. Uporaba enkratnega 100 mg odmerka filmsko obloženih tablet ritonavirja z zmerno mastnim obrokom (857 kcal, 31 % kalorij iz maščob) ali zelo mastnim obrokom (907 kcal, 52 % kalorij iz maščob) je bila povezana s povprečnim zmanjšanjem AUC in C_{max} ritonavirja za 20-23 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (V_{B/F}) ritonavirja je po enem samem 600 mg odmerku približno 20-40 l. Vezava ritonavirja na beljakovine v človeški plazmi je približno 98-99 % in je v koncentracijskem območju od 1,0 do 100 µg/ml stalna. Ritonavir se veže na humani alfa-1-kislil glikoprotein (AAG) in na humani serumski albumin (HSA) s primerljivima afinitetama.

Raziskave porazdelitve v tkivih s ¹⁴C-označenim ritonavirjem pri podganah so pokazale najvišje

koncentracije ritonavirja v jetrih, nadledvičnih žlezah, trebušni slinavki, ledvicah in ščitnici. V bezgavkah podgan je bilo izmerjeno razmerje med tkivom in plazmo približno 1, kar kaže, da se ritonavir porazdeljuje v limfno tkivo. Ritonavir minimalno prodira v možgane.

Biotransformacija Ugotovljeno je, da se ritonavir izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, predvsem z družino izoencimov CYP3A in v manjši meri z izoobliko CYP2D6. Študije na živalih in poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova ritonavirja predvsem oksidacijska. Pri človeku so ugotovili štiri presnovke ritonavirja. Glavni presnovek je izopropiltiazolski oksidacijski presnovek (M-2); njegova protivirusna aktivnost je podobna protivirusni aktivnosti matične učinkovine. Vendar je AUC presnovka M-2 le približno 3 % AUC matične učinkovine.

Majhni odmerki ritonavirja so pokazali močne učinke na farmakokinetiko drugih zaviralcev proteaz (in drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4), drugi zaviralci proteaz pa lahko vplivajo na farmakokinetiko ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Raziskave z izotopsko označenim ritonavirjem pri ljudeh so pokazale, da se ritonavir v prvi vrsti izloča skozi hepatobiliarni sistem. Približno 86 % izotopa so našli v blatu, del tega gre verjetno na račun neabsorbiranega ritonavirja. V teh raziskavah niso ugotovili, da bi se ritonavir pomembno izločal skozi ledvice. To se sklada z opažanji študij na živalih.

Posebne populacije

Med ženskami in moškimi niso ugotovili klinično pomembnih razlik v AUC ali C_{max}. Farmakokinetični parametri ritonavirja niso bili statistično značilno povezani s telesno maso ali pusto telesno maso. Če je ritonavir uporabljen v odmerku 100 mg v kombinaciji z lopinavirjem ali če je uporabljen v večjih odmerkih brez drugih zaviralcev proteaz, je izpostavljenost ritonavirju v plazmi pri bolnikih v starosti od 50 do 70 let podobna kot pri mlajših odraslih osebah.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Po večkratnem odmerjanju ritonavirja pri zdravih prostovoljcih (500 mg dvakrat na dan) in preiskovancih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child Pughu, 400 mg dvakrat na dan) se izpostavljenost ritonavirju po normalizaciji odmerka med skupinama ni pomembno razlikovala.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Farmakokinetični parametri ritonavirja niso raziskani pri bolnikih z okvaro ledvic. A ker je ledvični očistek ritonavirja zanemarljiv, pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati sprememb celotnega telesnega očistka.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetične parametre ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so ocenili pri otrocih, okuženih s HIV, starejših od 2 let, ki so dobivali odmerke od 250 mg/m² dvakrat na dan do 400 mg/m² dvakrat na dan. Koncentracije ritonavirja, dosežene po 350 do 400 mg/m² dvakrat na dan, so bile pri otrocih primerljive tistim pri odraslih po odmerku 600 mg (približno 330 mg/m²) dvakrat na dan. Pri vseh odmernih skupinah je bil peroralni očistek ritonavirja (Oč/F/m²) približno 1,5- do 1,7-krat hitrejši pri pediatričnih bolnikih, starejših od 2 let, kot pri odraslih preiskovancih.

Farmakokinetični parametri ritonavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bili ocenjeni pri otrocih, okuženih s HIV, mlajših od 2 let, ki so dobivali odmerke od 350 do 450 mg/m² dvakrat na dan. Koncentracije ritonavirja so bile v tej študiji zelo spremenljive in nekoliko nižje kot pri odraslih, ki so dobivali 600 mg (približno 330 mg/m²) dvakrat na dan. Pri vseh odmernih skupinah se je peroralni očistek ritonavirja (Oč/F/m²) zmanjševal s starostjo. Mediana vrednost pri otrocih do 3

mesecev starosti je bila 9,0 l/uro/m², pri otrocih od 3 do 6 mesecev starosti 7,8 l/uro/m² in pri otrocih od 6 do 24 mesecev starosti 4,4 l/uro/m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na živalih so kot glavne ciljne organe ugotovili jetra, mrežnico, ščitnico in ledvice. Spremembe na jetrih so obsegale hepatocelularne, biliarne in fagocitne elemente in jih je spremljalo povečanje jetrnih encimov. V vseh študijah ritonavirja pri glodalcih so ugotavljali hiperplazijo mrežničnega pigmentnega epitelija in mrežnično degeneracijo; pri psih teh sprememb niso ugotovili. Ultrastrukturni izsledki nakazujejo, da so lahko ugotovljene mrežnične spremembe drugotne, nastale zaradi fosfolipidoze. Klinična preskušanja pri ljudeh niso odkrile z zdravilom izzvanih sprememb na očeh. Vse spremembe na ščitnici so bile po prekinitvi ritonavirja reverzibilne. Klinične raziskave pri ljudeh niso pokazale klinično pomembnih sprememb v preiskavah delovanja ščitnice. Pri podganah ugotovljene ledvične spremembe, vključno z degeneracijo tubulov, kroničnim vnetjem in proteinurijo, veljajo za posledico spontane bolezni, specifične za to živalsko vrsto. Poleg tega med kliničnimi preskušnji niso ugotovili nobenih klinično pomembnih ledvičnih nepravilnosti.

Toksični učinki na razvoj, ugotovljeni pri podganah (embrioletalnost, zmanjšana fetalna telesna masa, zapoznela osifikacija in visceralne spremembe, vključno z zapoznelo spustitvijo testisov), so se v glavnem pojavili pri odmerkih, toksičnih za samico-mater. Toksični učinki na razvoj pri kuncih (embrioletalnost, manjša velikost legla in zmanjšana fetalna masa) so se pojavili pri odmerkih, toksičnih za samico-mater.

Mutagenost ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije (z uporabo *S. typhimurium* in *Escherichia coli*), mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih. Nobeden ni pokazal, da bi bil ritonavir mutagen ali klastogen.

Dolgotrajne raziskave kancerogenosti ritonavirja na miših in podganah so odkrile tumorogeni potencial, specifičen za ti živalski vrsti, ki pa velja za nepomembnega pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete:

kopovidon
sorbitan lavrat (E493)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
hidroksipropilceluloza (E463)
smukec (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)

polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 2 leti

Plastenka: 3 leta

Odperta plastenka: 120 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete ritonavirja so pakirane v bele plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE), zaprte z za otroke varno (navojno) polipropilensko zaporko in v Alu-Alu pretisne omote.

Velikosti pakiranj:

Plastenka HDPE: 30, 90 in 120 tablet.

Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (križno perforiran pretisni omot): 30x1, 90x1 in 120x1 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

Warszawa, 02-677

Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02366/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.8.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 6. 2021