

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ritonavir Sandoz 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte capsulevormige, filmomhulde tabletten, met een afmeting van ongeveer 17,1 mm lang en 9,1 mm breed, bedrukt met 'H' aan een kant en 'R9' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ritonavir is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van HIV-1-geïnfecteerde patiënten (volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ritonavir moet worden voorgeschreven door artsen die ervaren zijn in de behandeling van HIV-infectie.

Ritonavir filmomhulde tabletten worden oraal toegediend en dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Ritonavir Sandoz 100 mg, filmomhulde tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet gekauwd, gebroken of fijngemaakt te worden.

Dosering

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Wanneer ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers, moet de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de betreffende proteaseremmer worden geraadpleegd.

De volgende HIV-1 proteaseremmers zijn goedgekeurd voor gebruik met ritonavir als farmacokinetische versterker in de aangegeven doseringen.

Volwassenen:

Amprenavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

Atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags.

Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

Lopinavir in co-formulering met ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg of 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij ART-ervaren patiënten. Start bij ART-naïeve patiënten de behandeling met saquinavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen, daarna saquinavir 1000 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

Tipranavir 500 mg tweemaal daags met ritonavir 200 mg tweemaal daags (tipranavir met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij behandelingsnaïeve patiënten).

Darunavir 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags bij antiretrovirale behandeling (ART)-ervaren patiënten. Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags kan gebruikt worden bij sommige ART-ervaren patiënten. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor meer informatie over eenmaal daagse dosering bij ART-ervaren patiënten.

Darunavir 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten.

Kinderen en adolescenten:

Ritonavir wordt aanbevolen voor kinderen van 2 jaar en ouder. Zie voor verdere dosisaanbevelingen de productinformatie van andere proteaseremmers die goedgekeurd zijn voor gelijktijdige toediening met ritonavir.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen: Omdat ritonavir primair wordt gemetaboliseerd door de lever, kan ritonavir geschikt zijn voor voorzichtig gebruik als farmacokinetische versterker bij patiënten met nierinsufficiëntie, afhankelijk van de specifieke proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt geen afname van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Zie voor specifieke doseringsinformatie bij patiënten met een nierfunctiestoornis de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Leverfunctiestoornissen:

Ritonavir mag niet als farmacokinetische versterker worden gegeven aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte, (zie rubriek 4.3). In afwezigheid van farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met stabiele ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Graad C) zonder decompensatie is voorzichtigheid geboden als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker, omdat verhoogde spiegels van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer kunnen optreden. Specifieke aanbevelingen voor gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn afhankelijk van de proteaseremmer waarmee het gelijktijdig wordt toegediend. De Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden bestudeerd op specifieke doseringsinformatie voor deze patiëntenpopulatie.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Volwassenen:

De aanbevolen dosis van Ritonavir Sandoz 100 mg, filmomhulde tabletten is tweemaal daags 600 mg

(6 tabletten, in totaal 1200 mg per dag) oraal.

Een geleidelijke verhoging van de dosis ritonavir a het begin van de therapie kan helpen om de tolerantie te verbeteren. De behandeling dient te worden gestart met 300 mg (3 tabletten) tweemaal daags voor een periode van 3 dagen en verhoogd te worden met stappen van 100 mg (1 tablet) tweemaal daags tot 600 mg tweemaal daags binnen een periode van hoogstens 14 dagen. Patiënten dienen niet langer dan 3 dagen tweemaal daags 300 mg te krijgen.

Kinderen en adolescenten (2 jaar en ouder):

De aanbevolen dosering van ritonavir bij kinderen is tweemaal daags 350 mg/m² oraal en dient niet meer te bedragen dan 600 mg tweemaal daags. Ritonavir dient te worden gestart met 250 mg/m² en te worden verhoogd in intervallen van 2 tot 3 dagen met 50 mg/m² tweemaal daags (andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn om aan deze groep toe te dienen).

Voor oudere kinderen kan het mogelijk zijn om de onderhoudsdosering van de drank te vervangen door tabletten.

Ritonavir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar vanwege het gebrek aan gegevens omtrent de veiligheid en werkzaamheid.

Speciale populaties

Ouderen

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen doseringsaanpassing nodig is voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen:

Momenteel zijn er geen specifieke gegevens over deze patiëntenpopulatie en daarom kunnen er geen specifieke doseringen aanbevolen worden. De renale klaring van ritonavir is te verwaarlozen; daarom wordt geen afname van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat ritonavir zich sterk bindt aan eiwitten, is het niet te verwachten dat het in belangrijke mate verwijderd zal worden door hemodialyse of peritoneale dialyse.

Leverfunctiestoornissen:

Ritonavir wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat er geen aanpassing van de dosering nodig is bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Ritonavir dient niet aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gegeven te worden (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ritonavir bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer voor contra-indicaties.

Ritonavir dient niet te worden gegeven als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte.

Uit *in vitro* en *in vivo* onderzoek is gebleken dat ritonavir een krachtige remmer is van biotransformaties die tot stand komen via CYP3A en CYP2D6. De volgende geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd voor gebruik met ritonavir en tenzij anders aangegeven is de contra-indicatie gebaseerd op het potentieel van ritonavir om het metabolisme van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te remmen, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel en een risico op klinisch significante bijwerkingen.

Het enzym-modulerende effect van ritonavir is mogelijk dosisafhankelijk. Voor sommige producten kunnen de contra-indicaties relevanter zijn als ritonavir gebruikt wordt als antiretroviraal middel dan wanneer het gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker (bijv. rifabutine en voriconazol):

Geneesmiddelklasse	Geneesmiddelen in de klasse	Rationale
Spiegels van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogd of verlaagd		
α 1-Adrenoreceptorantagonisten	Alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine die kunnen leiden tot ernstige hypotensie (zie rubriek 4.5).
Analgetica	Pethidine, propoxyfeen	Verhoogde plasmaconcentraties van norpethidine en propoxyfeen, en dus een verhoogd risico op ernstige ademhalingsdepressie of hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties, inclusief hepatotoxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij het starten van de dosering en tijdens de titratiefase (zie rubriek 4.5).
Anti-aritmica	Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine, en dus verhoging van het risico op

		aritmieën of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur en ritonavir.
Antimycotica	Voriconazol	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (400 mg tweemaal daags en meer) en voriconazol is gecontra-indiceerd wegens een daling van de voriconazolplasmaconcentraties en een mogelijk verlies van effect (zie rubriek 4.5).
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine, en dus verhoging van het risico op ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van deze middelen.
Anti-jicht	Colchicine	Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverstoornis (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Antimycobacteriële middelen	Rifabutine	Gelijktijdig gebruik van ritonavir (500 mg tweemaal daags) gedoseerd als antiretroviraal middel en rifabutine wegens een stijging van de rifabutineserumconcentraties en van het risico op bijwerkingen waaronder uveïtis (zie rubriek 4.4). De aanbevelingen betreffende het gebruik van ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker met rifabutine worden genoemd in rubriek 4.5.
Antipsychotica/Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Clozapine, pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van clozapine en pimozide, en dus verhoging van het risico op ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van deze middelen.
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, die kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Ergotderivaten	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten, leidend tot acute ergototoxiciteit, waaronder vasospasme en ischemie.
GI-motiliteitsagentia	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride, en dus verhoging van het risico op ernstige aritmieën als gevolg van het gebruik van dit middel.
Lipide-modificerende middelen		
HMG-CoA-reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine, en dus verhoging van het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
Microsomale transferproteïne (MTP)-remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).
PDE-5-remmers	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd bij gebruik voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil, en dus verhoging van het risico op met sildenafil samenhangende bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope). Zie rubriek 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening van sildenafil bij patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal midazolam en triazolam, en dus verhoging van het risico op extreme sedatie en ademhalingsdepressie als gevolg van het gebruik van deze middelen. (Voor waarschuwing met betrekking tot parenterale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5.)
Ritonavir geneesmiddelspiegel verlaagd		

Kruidenpreparaten	St. Janskruid	Kruidenpreparaten die St. Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten, wegens het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van ritonavir (zie rubriek 4.5).
-------------------	---------------	---

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ritonavir geneest de HIV-1-infectie of AIDS niet. Patiënten die ritonavir of een andere antiretrovirale behandeling krijgen, kunnen opportunistische infecties en andere complicaties van HIV-1-infectie blijven ontwikkelen.

Als ritonavir gebruikt wordt als farmacokinetische versterker met andere proteaseremmers, moeten de volledige details inzake de waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer in aanmerking worden genomen en daarom moet de Samenvatting van de productkenmerken voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker

Patiënten met chronische diarree of malabsorptie

Extra controle wordt aanbevolen als diarree optreedt. De relatief hoge frequentie van diarree tijdens de behandeling met ritonavir kan de absorptie en de werkzaamheid van ritonavir of andere gebruikte geneesmiddelen in gevaar brengen (door afname van de therapietrouw). Ernstig aanhoudend braken en/of diarree in samenhang met ritonavirgebruik zou ook de nierfunctie in gevaar kunnen brengen. Het is aan te raden om de nierfunctie te monitoren bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hemofilie

Melding is gemaakt van een toename van bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in de huid en hemartrosen, bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld worden met proteaseremmers. Aan een aantal patiënten werd meer Factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw ingezet als de behandeling was onderbroken. Een causaal verband wordt vermoed, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Pancreatitis

Pancreatitis moet overwogen worden als er klinische verschijnselen (misselijkheid, overgeven, buikpijn) of abnormale laboratoriumwaarden (zoals verhoogde serumlipase- of amylase-waarden) optreden die op pancreatitis kunnen duiden. Patiënten bij wie zich deze symptomen voordoen, dienen onderzocht te worden en de behandeling met Ritonavir Sandoz 100 mg dient te worden beëindigd wanneer de diagnose pancreatitis wordt gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jiroveci* pneumonie.

Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd bij ze in een setting van immuunreactivering optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden.

Leverziekte

Ritonavir dient niet te worden gegeven aan patiënten met gedecompenseerde leverziekte (rubriek 4.2). Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met een antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale leverbijwerkingen. Bij gelijktijdig toedienen van antiretrovirale therapie voor hepatitis B of C, zie de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een al bestaande leverfunctiestoornis, waaronder actieve chronische hepatitis, hebben een verhoogd aantal leverfunctieafwijkingen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten onder toezicht gehouden worden volgens de normale praktijk. Als er bewijs is van verslechtering van de leverziekte bij zulke patiënten, moet onderbreking of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Nierziekte

Omdat de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, wordt geen daling van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2).

Bij klinisch gebruik van tenofovir-disoproxilfumaraat zijn nierfalen, verslechtering van de nierfunctie, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi) gemeld (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met gevorderde HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen als hun gewrichten pijnlijk of stijf worden of als zij moeite krijgen met bewegen.

PR-intervalverlenging

Van ritonavir is bekend dat het bij sommige gezonde volwassenen een bescheiden asymptomatische verlenging van het PR-interval veroorzaakt. Er zijn zeldzame meldingen van tweede- of derdegraads atrioventriculair blok bij patiënten met onderliggende structurele hartproblemen en al bestaande geleidingssysteemafwijkingen en bij patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat zij het PR-interval verlengen (zoals verapamil of atazanavir), wanneer zij ritonavir kregen. Ritonavir Sandoz 100 mg dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 5.1).

Interacties met andere geneesmiddelen

Ritonavir gedoseerd als een antiretroviraal middel

De volgende waarschuwingen en voorzorgen moeten in acht worden genomen wanneer ritonavir als antiretroviraal middel wordt gebruikt. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker op het niveau van 100 mg en 200 mg, kan niet worden aangenomen dat de volgende waarschuwingen en voorzorgen ook van toepassing zullen zijn. Wanneer ritonavir wordt gebruikt als farmacokinetische versterker, moet er rekening gehouden worden met de volledige gegevens inzake de waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor die specifieke proteaseremmer en daarom moet rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken, voor die specifieke proteaseremmer worden geraadpleegd om te bepalen of de onderstaande informatie van toepassing is.

PDE-5-remmers

Speciale voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie aan patiënten die ritonavir gebruiken. Gelijktijdige toediening van ritonavir met deze geneesmiddelen zal naar verwachting hun concentraties aanzienlijk verhogen en kan leiden tot met het gebruik samenhangende bijwerkingen zoals hypotensie en langdurige erectie (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van avanafil of vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

HMG-CoA-reductaseremmers

De HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine en lovastatine zijn in hoge mate afhankelijk van CYP3A voor het metabolisme en daarom wordt gelijktijdig gebruik van ritonavir met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen wegens een verhoogd risico op myopathie waaronder rhabdomyolyse. Voorzichtigheid is ook geboden en dosisverlaging moet worden overwogen als ritonavir gelijktijdig wordt gebruikt met atorvastatine, dat in mindere mate wordt gemetaboliseerd door CYP3A. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transporteiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als een antiretroviraal middel dient de laagste dosis atorvastatine of rosuvastatine te worden gegeven. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties met ritonavir worden niet verwacht. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Colchicine

Levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die behandeld waren met colchicine en sterke CYP3A-remmers zoals ritonavir (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Digoxine

Speciale voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die digoxine gebruiken, omdat verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van ritonavir met digoxine de digoxinespiegels verhoogt. De verhoogde digoxinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die al digoxine gebruiken wanneer met het gebruik van ritonavir wordt begonnen, moet de dosis digoxine worden verminderd tot de helft van de normale dosering van de patiënt en moet de patiënt nauwgezetter gevolgd worden dan gebruikelijk gedurende een aantal weken na het initiëren

van de gelijktijdige toediening van ritonavir en digoxine.

Bij patiënten die al ritonavir gebruiken wanneer met het gebruik van digoxine wordt begonnen, moet de digoxine geleidelijker worden gestart dan gebruikelijk. De digoxinespiegels moeten intensiever worden gemonitord dan gebruikelijk gedurende deze periode, waarbij doseringsaanpassingen worden gedaan als dat nodig is, op basis van klinische en elektrocardiografische bevindingen en bevindingen inzake de digoxinespiegel.

Ethinyl estradiol

Barrière of andere niet-hormonale anticonceptiemethoden moeten worden overwogen wanneer ritonavir in therapeutische of lage doseringen wordt toegediend, omdat het waarschijnlijk is dat ritonavir het effect vermindert en het uteriene bloedingsprofiel verandert wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met estradiol bevattende anticonceptiva.

Glucocorticoïden

Gelijktijdig gebruik van ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico op effecten van systemische corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en adrenale suppressie (zie rubriek 4.5).

Trazodon

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van ritonavir aan patiënten die trazodon gebruiken. Trazodon is een CYP3A4-substraat en gelijktijdige toediening van ritonavir zal naar verwachting de trazodonspiegels verhogen. De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope zijn waargenomen bij interactie-onderzoek met een enkele dosis bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.5).

Rivaroxaban

Het wordt niet aanbevolen ritonavir te gebruiken bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban, omdat dit het risico op bloeding kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Riociguat

Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in riociguatblootstelling (zie rubriek 4.5).

Vorapaxar

Gelijktijdig gebruik van ritonavir wordt niet aanbevolen als gevolg van een potentiële toename in vorapaxarblootstelling (zie rubriek 4.5).

Bedaquiline

Sterke CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers kunnen de blootstelling aan bedaquiline verhogen waardoor het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen mogelijk kan toenemen. Om die reden dient de combinatie van bedaquiline met ritonavir vermeden te worden. Als het voordeel echter opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Delamanid

Co-administratie van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als co-administratie

van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

De interactieprofielen van HIV-proteaseremmers, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, zijn afhankelijk van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Zie voor een beschrijving van de mechanismen en potentiële mechanismen die bijdragen aan het interactieprofiel van de proteaseremmers rubriek 4.5. Bestudeer ook de Samenvatting van de Productkenmerken voor de specifieke versterkte proteaseremmer.

Saquinavir

Doses ritonavir die hoger zijn dan 100 mg tweemaal daags, mogen niet worden gebruikt. Hogere doses ritonavir blijken gepaard te gaan met een verhoogde incidentie van bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van saquinavir en ritonavir heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, voornamelijk diabetische ketoacidose en leveraandoeningen, met name bij patiënten met al bestaande leverziekte.

Saquinavir/ritonavir dient niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven, vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit (zich openbarend als verhoogde levertransaminase) wanneer de drie geneesmiddelen samen worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Tipranavir

Gelijktijdige toediening van tipranavir met 200 mg ritonavir is geassocieerd met meldingen van klinische hepatitis en leverdecompensatie, waaronder een aantal sterfgevallen. Extra oplettendheid is geboden bij patiënten met chronische hepatitis B of hepatitis C co-infectie, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op hepatotoxiciteit.

Doseringen ritonavir die lager zijn dan tweemaal daags 200 mg, mogen niet worden gebruikt, omdat deze het werkzaamheidsprofiel van de combinatie zouden kunnen veranderen.

Fosamprenavir

Gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir in doseringen hoger dan tweemaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir zou het veiligheidsprofiel van de combinatie kunnen veranderen en wordt daarom niet aanbevolen.

Atazanavir

Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir in doseringen hoger dan eenmaal daags 100 mg is niet klinisch beoordeeld. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir zou het veiligheidsprofiel van atazanavir kunnen veranderen (cardiale effecten, hyperbilirubinemie) en wordt daarom niet aanbevolen. Alleen als atazanavir met ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz, kan een dosisverhoging van ritonavir naar 200 mg eenmaal daags worden overwogen. In dit geval wordt nauwkeurig toezicht dringend aanbevolen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir voor verdere informatie.

Ritonavir Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel

Ritonavir heeft een hoge affiniteit voor verscheidene isovormen van cytochroom P450 (CYP) en remt mogelijk oxidatie met de volgende rangorde: CYP3A4>CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van ritonavir en geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A, kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van het andere geneesmiddel, wat het therapeutische effect en de bijwerkingen van dit geneesmiddel zou kunnen versterken of verlengen. Voor bepaalde geneesmiddelen (bijv. alprazolam) kunnen de remmende effecten van ritonavir op CYP3A4 in de loop van de tijd afnemen. Ritonavir heeft ook een hoge affiniteit voor P-glycoproteïne en kan deze transporter remmen.

Het remmende effect van ritonavir (met of zonder andere proteaseremmers) op de P-gp-activiteit kan in de loop van de tijd afnemen (bijv. digoxine en fexofenadine – zie onderstaande tabel “De effecten van ritonavir op niet-antiretrovirale geneesmiddelen”). Ritonavir kan de glucuronidatie en oxidatie door CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 induceren, waardoor de biotransformatie van sommige geneesmiddelen die door deze pathways worden gemetaboliseerd, wordt verhoogd, wat weer kan resulteren in een verminderde systemische blootstelling aan zulke geneesmiddelen, wat het therapeutische effect kan verminderen of verkorten.

Belangrijke informatie inzake geneesmiddelinteracties wanneer ritonavir gebruikt wordt als een farmacokinetische versterker, is ook opgenomen in de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Post-marketing gevallen zijn gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine. Het schildklierstimulerend hormoon (TSH) dient, ten minste de eerste maand na het starten en/of eindigen met de behandeling met ritonavir te worden gecontroleerd bij patiënten die worden behandeld met levothyroxine.

Geneesmiddelen die de ritonavirconcentraties beïnvloeden

Door gelijktijdig gebruik met kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan de serumconcentratie van ritonavir afnemen. Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door het Sint-Janskruid. Kruidenpreparaten met Sint-Janskruid mogen daarom niet met ritonavir worden gecombineerd. Als een patiënt al Sint-Janskruid gebruikt moet het gebruik van sint-janskruid worden gestaakt en de virusconcentratie zo mogelijk worden gecontroleerd. Bij beëindiging van Sint-Janskruid kan de ritonavirspiegel stijgen. Mogelijk moet de dosis ritonavir worden aangepast. Het inducerende effect van Sint-Janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging ervan aanhouden (zie rubriek 4.3).

De serumconcentraties van ritonavir kunnen beïnvloed worden door bepaalde gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (bijv. delavirdine, efavirenz, fenytoïne en rifampicine). Deze interacties worden aangegeven in de onderstaande geneesmiddelinteractietabellen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van ritonavir

Interacties tussen ritonavir en proteaseremmers, antiretrovirale middelen anders dan proteaseremmers en andere niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn aangegeven in de onderstaande tabellen. Deze lijst is niet bedoeld als allesomvattend of volledig. Raadpleeg de specifieke Samenvatting van de Productkenmerken.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met proteaseremmers

Gelijktijdig	Dosis van	Dosis van	Beoordeeld	AUC	C_{min}
---------------------	------------------	------------------	-------------------	------------	------------------------

toegediend geneesmiddel	gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	ritonavir (mg)	geneesmiddel		
Amprenavir	600 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-voudig
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir als gevolg van CYP3A4-remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 600 mg amprenavir tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van amprenavir raadplegen.					
Atazanavir	300 elke 24 uur	100 elke 24 uur	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2-voudig	↑ 11-voudig ↑ 3-7-voudig
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van atazanavir als gevolg van CYP3A4-remming. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van 300 mg atazanavir eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags bij eerder behandelde patiënten. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van atazanavir raadplegen.					
Darunavir	600, eenmalig	100 elke 12 uur	Darunavir	↑ 14-voudig	
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van darunavir als gevolg van CYP3A-remming. Darunavir moet gegeven worden met ritonavir om het therapeutische effect te verzekeren. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet onderzocht met darunavir. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir.					
Fosamprenavir	700 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Amprenavir	↑ 2,4-voudig	↑ 11-voudig
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van amprenavir (uit fosamprenavir) als gevolg van CYP3A4-remming. Fosamprenavir moet worden gegeven met ritonavir om het therapeutische effect te verzekeren. Klinisch onderzoek heeft de veiligheid en werkzaamheid bevestigd van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags. Ritonavir doses hoger dan 100 mg tweemaal daags zijn niet bestudeerd met fosamprenavir. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van fosamprenavir raadplegen.					
Indinavir	800 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Indinavir ³	↑ 178%	NB
			Ritonavir	↑ 72%	NB
	400 elke 12 uur	400 elke 12 uur	Indinavir ³	↔	↑ 4-voudig
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van indinavir als gevolg van CYP3A4-remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet bepaald. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische versterking wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal daags. In gevallen van gelijktijdige toediening van ritonavir (100 mg tweemaal daags) en indinavir (800 mg tweemaal daags) is voorzichtigheid geboden omdat het risico op nefrolithiase kan stijgen.					
Nelfinavir	1250 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Nelfinavir	↑ 20-39%	NB
	750, eenmalig	500 elke 12 uur	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	NB ↔
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van nelfinavir als gevolg van CYP3A4-remming. De juiste doses voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn niet bepaald. Minimaal profijt van ritonavir-gemedieerde farmacokinetische versterking wordt bereikt met doses hoger dan 100 mg tweemaal					

	daags.				
Saquinavir	1000 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Saquinavir ⁴	↑ 15-voudig	↑ 5-voudig
			Ritonavir	↔	↔
	400 elke 12 uur	400 elke 12 uur	Saquinavir ⁴	↑ 17-voudig	NB
			Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van saquinavir als gevolg van CYP3A4-remming. Saquinavir mag alleen worden gegeven in combinatie met ritonavir. Ritonavir 100 mg tweemaal daags met saquinavir 1000 mg tweemaal daags biedt systemische blootstelling aan saquinavir over 24 uur die vergelijkbaar is met of groter dan de blootstelling die bereikt wordt met saquinavir 1200 mg driemaal daags zonder ritonavir.</p> <p>In een klinisch onderzoek waarin bij gezonde vrijwilligers de interactie van rifampicine 600 mg eenmaal daags en saquinavir 1000 mg met ritonavir 100 mg tweemaal daags werd onderzocht, werd ernstige hepatocellulaire toxiciteit waargenomen met transaminaseverhogingen tot >20 maal de bovengrens van de normaalwaarde na 1 tot 5 dagen gelijktijdige toediening. Vanwege het risico op ernstige levertoxiciteit dient saquinavir/ritonavir niet in combinatie met rifampicine te worden gegeven.</p> <p>Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van saquinavir raadplegen.</p>					
Tipranavir	500 elke 12 uur	200 elke 12 uur	Tipranavir	↑ 11-voudig	↑ 29-voudig
			Ritonavir	↓ 40%	NB
<p>Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van tipranavir als gevolg van CYP3A-remming. Tipranavir moet worden gegeven met een lage dosering ritonavir om het therapeutische effect te verzekeren. Doses ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags mogen niet gebruikt worden met tipranavir omdat deze de werkzaamheid van de combinatie kunnen veranderen. Voor nadere informatie moeten artsen de Samenvatting van de Productkenmerken van tipranavir raadplegen.</p>					

NB: Niet bepaald.

¹ Gebaseerd op cross-study vergelijking met 1200 mg amprenavir tweemaal daags alleen.

² Gebaseerd op cross-study vergelijking met 400 mg atazanavir eenmaal daags alleen.

³ Gebaseerd op cross-study vergelijking met 800 mg indinavir driemaal daags alleen.

⁴ Gebaseerd op cross-study vergelijking met 600 mg saquinavir driemaal daags alleen.

Geneesmiddelinteracties – Ritonavir met andere antiretrovirale middelen dan proteaseremmers

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Dosis van gelijktijdig toegediend geneesmiddel (mg)	Dosis van ritonavir (mg)	Beoordeeld geneesmiddel	AUC	C_{min}
Didanosine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur 2 uur later	Didanosine	↓ 13%	↔
<p>Omdat wordt aanbevolen om ritonavir in te nemen met voedsel en didanosine op de lege maag moet worden ingenomen, moet er 2,5 uur zitten tussen de doseringen. Dosisveranderingen zullen waarschijnlijk niet noodzakelijk zijn.</p>					
Delavirdine	400 elke 8 uur	600 elke 12 uur	Delavirdine ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
<p>Gebaseerd op vergelijking met historische gegevens leken de farmacokinetische</p>					

gegevens van delavirdine niet te worden beïnvloed door ritonavir. Bij gebruik in combinatie met delavirdine kan dosisvermindering van ritonavir worden overwogen.

Efavirenz	600 elke 24 uur	500 elke 12 uur	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Een hogere frequentie van bijwerkingen (bijv. duizeligheid, misselijkheid, paresthesie) en afwijkende laboratoriumwaarden (verhoogde leverenzymen) zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van efavirenz met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.					
Maraviroc	100 elke 12 uur	100 elke 12 uur	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir verhoogt de serumconcentraties van maraviroc als gevolg van CYP3A-remming. Maraviroc kan met ritonavir gegeven worden om de blootstelling aan maraviroc te verhogen. Voor nadere informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van maraviroc.					
Nevirapine	200 elke 12 uur	600 elke 12 uur	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Gelijktijdige toediening van ritonavir met nevirapine leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van nevirapine of ritonavir.					
Raltegravir	400 eenmalig	100 elke 12 uur	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Gelijktijdige toediening van ritonavir en raltegravir resulteert in een lichte daling van de raltegravirspiegels.					
Zidovudine	200 elke 8 uur	300 elke 6 uur	Zidovudine	↓ 25%	NB
Ritonavir kan de glucuronidatie van zidovudine induceren, wat leidt tot licht verlaagde concentraties zidovudine. Dosisveranderingen zullen waarschijnlijk niet noodzakelijk zijn.					

NB: Niet bepaald

¹ Gebaseerd op parallelgroepvergelijking.

De effecten van ritonavir op gelijktijdig toegediende niet-antiretrovirale geneesmiddelen

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	Dosis van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (mg)	Dosis van ritonavir (mg)	Effect op AUC van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	Effect op C _{max} van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen
Alfa₁-adrenoreceptor-antagonist				
Alfuzosine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Amfetaminederivaten				
Amfetamine	Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel remt waarschijnlijk CYP2D6 en verhoogt daardoor naar verwachting de concentraties amfetamine en de derivaten daarvan. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.4).			

Analgetica

Buprenorfine	16 elke 24 uur	100 elke 12 uur	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfine			↑ 33%	↑ 108%
Glucuronidemetabolieten			↔	↔

De stijging van de plasmaspiegels van buprenorfine en zijn actieve metaboliet leidde niet tot klinisch significante farmacodynamische veranderingen in een populatie van opioïd-tolerante patiënten. Daarom hoeft het niet noodzakelijk te zijn om de dosis buprenorfine of ritonavir aan te passen, wanneer deze gelijktijdig gebruikt worden. Wanneer ritonavir gelijktijdig gebruikt wordt met een andere proteaseremmer en buprenorfine, moet de SmPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer geraadpleegd worden voor specifieke doseringsinformatie. Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van norpethidineen propoxyfeen en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Fentanyl	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties fentanyl verhoogd. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen (waaronder ademhalingsdepressie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.			
----------	---	--	--	--

Methadon ¹	5, eenmalige dosis	500 elke 12 uur	↓ 36%	↓ 38%
Een verhoogde dosis methadon kan noodzakelijk zijn wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker door de inductie van glucuronidatie. Dosisaanpassing moet worden overwogen op basis van de klinische reactie van de patiënt op de methadonbehandeling.				

Morfine	De morfinespiegels kunnen dalen als gevolg van inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediend ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker.			
---------	---	--	--	--

Anti-angineus

Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt. Gelijktijdige toediening met ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
------------	---	--	--	--

Anti-aritmica

Amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine	Gelijktijdige toediening van ritonavir leidt waarschijnlijk tot verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron, bepridil, dronedarone, encaïnide, flecaïnide, propafenon en kinidine en is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
---	---	--	--	--

Digoxine	0,5, eenmalige IV dosis	300 elke 12 uur, 3 dagen	↑ 86%	NB
	0,4, eenmalige orale dosis	200 elke 12 uur, 13 dagen	↑ 22%	↔

Deze interactie kan het gevolg zijn van verandering van P- glycoproteïne-gemedieerde digoxine-efflux door ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Verhoogde digoxinespiegels waargenomen bij patiënten die ritonavir krijgen, kunnen in de loop van de

tijd dalen naarmate de inductie vordert (zie rubriek 4.4).

Anti-astmamiddel

Theofylline ¹	3 mg/kg elke 8 uur	500 elke 12 uur	↓ 43%	↓ 32%
--------------------------	--------------------	-----------------	-------	-------

Een verhoogde dosis theofylline kan vereist zijn wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met ritonavir, door de inductie van CYP1A2.

Cytostatica en kinaseremmers

Afatinib	20 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/1 uur van tevoren	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/gelijktijdig toedienen	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, enkelvoudige dosis	200 elke 12 uur/6 uren later	↑ 11%	↑ 5%

Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) en acute P-gp remming door ritonavir. De mate van de toename van de AUC en Cmax is afhankelijk van het inname-moment van ritonavir.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van afatinib met ritonavir (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van afatinib). Controleer nauwlettend op afatinib-gerelateerde bijwerkingen.

Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van abemaciclib en ritonavir moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg dan de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor de aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.			
-------------	--	--	--	--

Apalutamide	Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan ritonavir en een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kunnen serumconcentraties verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulden.			
-------------	--	--	--	--

Gelijktijdig gebruik van ritonavir en apalutamide wordt niet aanbevolen.

Ceritinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp remming door ritonavir. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ceritinib met ritonavir. Zie voor aanbevelingen m.b.t. dosisaanpassing de Samenvatting van de Productkenmerken van ceritinib. Monitor voor ceritinib-gerelateerde bijwerkingen.			
-----------	--	--	--	--

Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Serumconcentraties kunnen stijgen bij gelijktijdig gebruik met ritonavir, wat resulteert in de mogelijkheid van een toegenomen incidentie van bijwerkingen.			
--	---	--	--	--

Encorafenib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met ritonavir, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op			
-------------	---	--	--	--

	ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en ritonavir moet vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en ritonavir moet worden gebruikt, moet de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.		
Fostamatinib	Gelijktijdige toediening van fostamatinib en ritonavir kan de blootstelling aan de fostamatinib metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.		
Ibrutinib	Serumconcentraties van ibrutinib kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir, resulterend in een verhoogd risico op toxiciteit, inclusief het risico van het tumorlysisyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en ritonavir moet worden vermeden. Als het voordeel zwaarder weegt tegenover het risico en ritonavir moet worden gebruikt, verlaag dan de ibrutinib-dosis tot 140 mg en volg de patiënt nauwkeurig op toxiciteit.		
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir. Gelijktijdig gebruik van ritonavir met neratinib is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).		
Venetoclax	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A-remming door ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlysisyndroom bij het starten van de dosering en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax).		
	Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax dosering te worden verlaagd met minimaal 75% wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de Samenvatting van de Productkenmerken van venetoclax).		
Anticoagulantia			
Dabigatran etexilaat Edoxaban	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-remming door ritonavir. Klinische monitoring en/of dosisverlaging van de directe orale anticoagulantia (DOAC) moet worden overwogen wanneer een DOAC getransporteerd door P-gp maar niet gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder dabigatran etexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.		
Rivaroxaban	10, eenmalige dosis	600 elke 12 uur	↑ 153% ↑ 55%
	Remming van CYP3A en P-gp leidt tot verhoogde plasmaspiegels en farmacodynamische effecten van rivaroxaban, wat het risico op bloeding kan verhogen. Daarom wordt het gebruik van ritonavir niet aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met rivaroxaban.		
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van vorapaxar met ritonavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en de Samenvatting van de		

Productkenmerken van vorapaxar).	
Warfarine	5, eenmalige dosis 400 elke 12 uur
S-Warfarine	↑ 9%
R-Warfarine	↓ 9%
	↓ 33%
	↔
Inductie van CYP1A2 en CYP2C9 leidt tot afgenomen R-warfarinespiegels, terwijl er weinig farmacokinetisch effect wordt gezien op S-warfarine bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Gedaalde R-warfarinespiegels kunnen leiden tot verminderde anticoagulatie; daarom wordt aanbevolen dat de anticoagulatieparameters gemonitord worden wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.	
Anti-epileptica	
Carbamazepine	Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van carbamazepine verhoogt. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen indien carbamazepine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.
Divalproex, lamotrigine, fenytoïne	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert oxidatie door CYP2C9 en glucuronidatie en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van anti-epileptica verlaagt. Nauwgezette monitoring van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir. Fenytoïne kan de serumspiegels van ritonavir verlagen.
Antidepressiva	
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties van imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine of sertraline verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses van ritonavir (zie rubriek 4.4).
Desipramine	100, eenmalige orale dosis 500 elke 12 uur ↑ 145% ↑ 22%
De AUC en de C _{max} van de 2-hydroxymetabooliet daalden met respectievelijk 15 en 67%. Dosisvermindering van desipramine wordt aanbevolen wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel.	
Trazodon	50, eenmalige dosis 200 elke 12 uur ↑ 2,4-voudig ↑ 34%
Een stijging van de incidentie van trazodongerelateerde bijwerkingen werd waargenomen bij gelijktijdige toediening met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Indien trazodon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, dient de combinatie met voorzichtigheid te worden gebruikt: trazodon initiëren in de laagste dosering en monitoren van de klinische respons en de verdraagbaarheid.	
Anti-jichtbehandeling	
Colchicine	Verwacht wordt dat de colchicineconcentraties stijgen wanneer het gelijktijdig met ritonavir wordt toegediend. Bij patiënten met een nier en/of leverstoornis die behandeld werden met colchicine en ritonavir (CYP3A4 en P-gp remming) zijn levensbedreigende

en dodelijke geneesmiddelinteracties gemeld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.

Antihistaminica

Astemizol, terfenadine

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Fexofenadine

Ritonavir kan de P-glycoproteïne-gemedieerde fexofenadine-efflux wijzigen wanneer het gedoseerd wordt als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, wat leidt tot verhoogde concentraties fexofenadine. Verhoogde fexofenadinespiegels kunnen in de loop van de tijd dalen naarmate de inductie zich ontwikkelt.

Loratadine

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van loratadine verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer loratadine gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Anti-infectiemiddelen

Fusidinezuur

Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van zowel fusidinezuur als ritonavir en het is daarom **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3).

Rifabutine¹

150 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 4-voudig	↑ 2,5-voudig
---------------	--------------------	------------	--------------

25-O-desacetyl-rifabutine-
metaboliet

↑ 38-voudig	↑ 16-voudig
-------------	-------------

Wegens de sterke stijging van de AUC van rifabutine is gelijktijdig gebruik van rifabutine met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel **gecontra-indiceerd** (zie rubriek 4.3). De verlaging van de dosis rifabutine tot 150 mg 3 maal per week kan geïndiceerd zijn voor bepaalde proteaseremmers wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met ritonavir als een farmacokinetische versterker. De SmPC van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer moet worden geraadpleegd voor specifieke aanbevelingen. Officiële richtlijnen inzake de juiste behandeling van tuberculose bij HIV-geïnfecteerde patiënten moeten in de overweging worden meegenomen.

Rifampicine

Hoewel rifampicine het metabolisme van ritonavir kan induceren, wijzen beperkte gegevens erop dat, wanneer hoge doses ritonavir (600 mg tweemaal daags) gelijktijdig worden toegediend met rifampicine, het additionele inducerende effect van rifampicine (naast dat van ritonavir zelf) klein is en mogelijk geen klinisch relevant effect heeft op de ritonavirspiegels bij hoge-dosering ritonavirtherapie. Het effect van ritonavir op rifampicine is niet bekend.

Voriconazol

200 elke 12 uur	400 elke 12 uur	↓ 82%	↓ 66%
200 elke 12 uur	100 elke 12 uur	↓ 39%	↓ 24%

Gelijktijdig gebruik van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel en voriconazol is **gecontra-indiceerd** wegens de verlaging van de voriconazolconcentraties (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker moet worden vermeden, tenzij een beoordeling van de baten en risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

Atovaquon	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel induceert glucuronidatie en daarom wordt verwacht dat het de plasmaconcentraties van atovaquon verlaagt. Nauwgezette monitoring van de serumspiegels of het therapeutische effect wordt aanbevolen wanneer atovaquon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.		
Bedaquiline	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een interactiestudie met enkelvoudige dosis bedaquiline en meervoudige doses lopinavir/ritonavir, steeg de AUC van bedaquiline met 22 %. Deze stijging is waarschijnlijk te wijten aan ritonavir. Langer gelijktijdig toedienen kan tot een duidelijker effect leiden. Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen dient gelijktijdige toediening te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).		
Claritromycine	500 elke 12 uur	200 elke 8 uur	↑ 77% ↑ 31%
14-OH-claritromycinemetaboliet			↓ 100% ↓ 99%
	Als gevolg van het grote therapeutisch venster van claritromycine is dosisverlaging waarschijnlijk niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie. Claritromycine-doses hoger dan 1 g per dag mogen niet gelijktijdig worden toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie moet een vermindering van de dosis claritromycine worden overwogen: voor patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min moet de dosis worden verminderd met 50%, voor patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min moet de dosis worden verminderd met 75%.		
Delamanid	Er is geen interactiestudie met alleen ritonavir beschikbaar. In een geneesmiddelinteractiestudie in gezonde vrijwilligers met tweemaal daags 100 mg delamanid en tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir gedurende 14 dagen, was de blootstelling van de delamanid metaboliet DM-6705 30% verhoogd. Als coadministratie van delamanid met ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).		
Erytromycine, itraconazol	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van erytromycine en itraconazol verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer erytromycine of itraconazol gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.		
Ketoconazol	200 dagelijks	500 elke 12 uur	↑ 3,4-voudig ↑ 55%
	Ritonavir remt het CYP3A-gemedieerde metabolisme van ketoconazol. Wegens een verhoogde incidentie van gastrointestinale en hepatische bijwerkingen moet een dosisvermindering van ketoconazol worden overwogen wanneer het gelijktijdig toegediend wordt met ritonavir		

	gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker.
Sulfamethoxazol/Trimethoprim ²	800/160, eenmalige dosis 500 elke 12 uur ↓ 20% / ↑ 20% ↔ Dosisverandering van sulfamethoxazol/trimethoprim tijdens gelijktijdige ritonavirbehandeling is waarschijnlijk niet noodzakelijk.
Antipsychotica/Neuroleptica	
Clozapine, pimozide	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening met ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clozapine of pimozide en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Haloperidol, risperidon, thioridazine	Het is waarschijnlijk dat ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel CYP2D6 remt en de verwachting is daarom dat het de concentraties haloperidol, risperidon en thioridazine verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met antiretrovirale doses ritonavir (zie rubriek 4.3).
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt. Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd .
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt. Gelijktijdige toediening van ritonavir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.3).
β₂-Agonist (langwerkend)	
Salmeterol	Ritonavir remt CYP3A4 en als gevolg hiervan is een uitgesproken verhoging van de plasmaconcentratie van salmeterol te verwachten. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.
Calciumkanaalantagonisten	
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt. Nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.
Endotheline-antagonist	
Bosentan	Gelijktijdige toediening van bosentan en ritonavir kan zorgen voor een stijging van de steady-state maximumconcentratie (C _{max}) en oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) van bosentan.
Riociguat	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van CYP3A en P-gp remming door ritonavir. Gelijktijdige toediening van riociguat met ritonavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van riociguat).
Ergotderivaten	
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
GI-motiliteitsagens	
Cisapride	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van cisapride en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

HCV direct werkende antivirale middelen

Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door lopinavir/ritonavir Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en ritonavir wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.
--------------------------	--

HCV-proteaseremmers

Simeprevir	200 per dag	100 elke 12 uur	↑ 7,2-voudig	↑ 4,7-voudig
------------	-------------	-----------------	--------------	--------------

Ritonavir verhoogt de plasmaconcentraties van simeprevir als gevolg van CYP3A4-remming. Gelijktijdige toediening van ritonavir en simeprevir wordt niet aanbevolen.

HMG-CoA-reductaseremmers

Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	De verwachting is dat HMG-CoA-reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van het CYP3A-metabolisme, zoals lovastatine en simvastatine, sterk verhoogde plasmaconcentraties hebben wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker. Omdat verhoogde concentraties lovastatine en simvastatine patiënten kunnen predisponeren voor myopathieën, waaronder rhabdomyolyse, is de combinatie van deze geneesmiddelen met ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A voor zijn metabolisme. Hoewel rosuvastatine-eliminatie niet afhankelijk is van CYP3A, is een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is niet duidelijk, maar kan het resultaat zijn van remming van een transporteiwit. Bij gebruik met ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel moet de laagst mogelijke dosis atorvastatine of rosuvastatine worden toegediend. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A en interacties worden niet verwacht met ritonavir. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer geïndiceerd is, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.
---	---

Hormonaal anticonceptiemiddel

Ethinylestradiol	50 µg, eenmalige dosis	500 elke 12 uur	↓ 40%	↓ 32%
------------------	------------------------	-----------------	-------	-------

Wegens verlaging van de ethinylestradiolconcentraties moeten barrière- of andere niet-hormonale anticonceptiemethoden worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als farmacokinetische versterker. Het is waarschijnlijk dat ritonavir het uteriene bloedingsprofiel verandert en de effectiviteit van estradiol bevattende anticonceptiemiddelen vermindert (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva

Ciclosporine, tacrolimus, everolimus	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A4 en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van ciclosporine, tacrolimus en everolimus verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met ritonavir.
--------------------------------------	--

Lipide-modificerende middelen

Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A4-
------------	---

	remming door ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen. Gelijktijdig gebruik van ritonavir met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie Samenvatting van de Productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3).			
Fosfodiësteraseremmers (PDE5)				
Avanafil	50, eenmalige dosis	600 elke 12 uur	↑ 13-voudig	↑ 2.4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van avanafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).			
Sildenafil	100, eenmalige dosis	500 elke 12 uur	↑ 11-voudig	↑ 4-voudig
	Gelijktijdig gebruik van sildenafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker dient met voorzichtigheid te gebeuren en in geen geval mogen doseringen sildenafil hoger zijn dan 25 mg in 48 uur (zie ook rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sildenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).			
Tadalafil	20, eenmalige dosis	200 elke 12 uur	↑ 124%	↔
	Gelijktijdig gebruik van tadalafil voor de behandeling van erectiele disfunctie met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker moet voorzichtig gebeuren met verlaagde doses van niet meer dan 10 mg tadalafil elke 72 uur met extra controle op bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Wanneer tadalafil samen met ritonavir gebruikt wordt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, zie dan de Samenvatting van de Productkenmerken van tadalafil.			
Vardenafil	5, eenmalige dosis	600 elke 12 uur	↑ 49-voudig	↑ 13-voudig
	Gelijktijdig gebruik van vardenafil met ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Sedativa/hypnotica				
Clorzepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, oraal en parenteraal midazolam	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van clorzepaat, diazepam, estazolam en flurazepam en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Midazolam wordt uitgebreid door CYP3A4 gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van ritonavir kan een grote stijging van de concentratie van deze benzodiazepine veroorzaken. Er is geen geneesmiddelinteractiestudie uitgevoerd naar gelijktijdige toediening van ritonavir met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens met betrekking tot andere CYP3A4-remmers is de verwachting dat midazolamplasmaconcentraties significant hoger zijn als midazolam oraal gegeven wordt. Daarom dient ritonavir niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid geboden is bij gelijktijdige toediening van ritonavir met parenteraal midazolam. Gegevens van gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke 3-4-voudige stijging van midazolamplasmaspiegels. Als ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een IC-afdeling te gebeuren of in een vergelijkbare omgeving met de verzekering van klinische controle binnen handbereik en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als			

	meer dan een eenmalige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.			
Triazolam	0,125, eenmalige dosis	200, 4 doses	↑ >20-voudig	↑ 87%
	Het is waarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van ritonavir leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van triazolam en dit is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).			
Pethidine	50, eenmalige orale dosis	500 elke 12 uur	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidine-metaboliet			↑ 47%	↑ 87%
	Het gebruik van pethidine en ritonavir is gecontra-indiceerd wegens de verhoogde concentraties van de metaboliet norpethidine, die zowel analgetische als CZS-stimulerende activiteit bezit. Verhoogde norpethidineconcentraties kunnen het risico op CZS-effecten (bijv. insulten) verhogen, zie rubriek 4.3.			
Alprazolam	1, eenmalige dosis	200 elke 12 uur, 2 dagen	↑ 2,5-voudig	↔
		500 elke 12 uur, 10 dagen	↓ 12%	↓ 16%
	Het alprazolammetabolisme werd geremd na het starten van ritonavir. Na 10 dagen gebruik van ritonavir werd geen remmend effect van ritonavir waargenomen. Voorzichtigheid is geboden gedurende de eerste paar dagen wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker, voordat de inductie van het alprazolammetabolisme zich ontwikkelt.			
Buspiron	Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van buspiron verhoogt. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer buspiron gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.			
Slaapmiddel				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidem en ritonavir kunnen gelijktijdig worden toegediend met nauwgezette monitoring op excessieve sedatieve effecten.			
Stoppen met roken				
Bupropion	150	100 elke 12 uur	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 elke 12 uur	↓ 66%	↓ 62%
	Bupropion wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP2B6. Gelijktijdig gebruik van bupropion met herhaalde doses ritonavir verlaagt waarschijnlijk de bupropionconcentraties. Van deze effecten wordt gedacht dat ze het gevolg zijn van inductie van het metabolisme van bupropion. Echter, omdat van ritonavir <i>in vitro</i> is aangetoond dat het ook CYP2B6 remt, dient de aanbevolen dosis bupropion niet overschreden te worden. In tegenstelling tot langetermijngebruik van ritonavir was er geen significante interactie met bupropion na kortetermijngebruik van lage doses ritonavir (200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen). Dit suggereert dat de daling			

van de bupropionconcentraties mogelijk pas enkele dagen na het begin van het gelijktijdige gebruik van ritonavir optreedt.

Steroïden

Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon

Systemische corticosteroïde effecten zijn gemeld waaronder het syndroom van Cushing en adrenale suppressie (in het bovengenoemde onderzoek was sprake van een daling van 86% van de plasmacortisolspiegels) bij patiënten die ritonavir kregen en geïnhaleerd of intrasasaal fluticasonpropionaat; soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden met andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden door CYP3A, bijv. budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel of als een farmacokinetische versterker en deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële profijt van de behandeling opweegt tegen het risico van de systemische effecten van corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Een dosisvermindering van het glucocorticoïd moet worden overwogen met nauwgezette monitoring van de lokale en systemische effecten of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclometason). Bovendien kan in het geval van staken van de behandeling met glucocorticoïden progressieve dosisvermindering over een langere periode vereist zijn.

Dexamethason

Ritonavir gedoseerd als een farmacokinetische versterker of als antiretroviraal middel remt CYP3A en de verwachting is daarom dat het de plasmaconcentraties van dexamethason zal verhogen. Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer dexamethason gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir.

Prednisolon

20	20, elke 12 uur	↑ 28%	↑ 9%
----	--------------------	-------	------

Nauwgezette monitoring van de therapeutische effecten en de bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer prednisolon gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir. De AUC van de metaboliet prednisolon steeg met 37 en 28% na respectievelijk 4 en 14 dagen ritonavir.

Schildklierhormoon vervangende behandeling

Levothyroxine

Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine. Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.

NB: Niet bepaald.

¹ Gebaseerd op een parallelgroepvergelijking.

² Sulfamethoxazol werd gelijktijdig toegediend met trimethoprim.

Cardiale en neurologische voorvallen zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van ritonavir met disopyramide, mexiletine of nefazodon. De mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie kan niet worden uitgesloten.

Naast de bovengenoemde interacties dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen toxische en therapeutische effecten als gevolg van verdringing uit de eiwitbinding van

gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, aangezien ritonavir in sterke mate gebonden is aan eiwitten.

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Belangrijke informatie met betrekking tot geneesmiddelinteracties bij gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt ook beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten

protonpompremmers en H₂-receptorantagonisten (bijv. omeprazol of ranitidine) kunnen de concentraties van gelijktijdig gebruikte proteaseremmers verminderen. Voor specifieke informatie betreffende de invloed van gelijktijdig gebruik van maagzuurremmende middelen wordt verwezen naar de samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig gebruikte proteaseremmer. Uit interactie-onderzoeken met door ritonavir versterkte proteaseremmers (lopinavir/ritonavir, atazanavir) blijkt dat gelijktijdig gebruik van omeprazol of ranitidine het effect van ritonavir als farmacokinetische versterker niet significant beïnvloedt, ondanks een kleine verandering in de blootstelling (ongeveer 6-18%).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een groot aantal (6100 levendgeborenen) zwangere vrouwen is blootgesteld aan ritonavir tijdens de zwangerschap; waarbij 2800 levendgeborenen werden blootgesteld gedurende het eerste trimester. Deze gegevens hebben voornamelijk betrekking op blootstellingen waarbij ritonavir als onderdeel van combinatietherapie werd gebruikt en niet in therapeutische doseringen, maar in lagere doseringen als farmacokinetische versterker voor andere proteaseremmers. Deze gegevens geven geen aanwijzingen voor een toename in de frequentie van aangeboren afwijkingen in vergelijking met waargenomen frequenties in bewakingssystemen voor aangeboren afwijkingen voor de hele populatie. Uit diergegevens is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ritonavir kan tijdens zwangerschap gebruikt worden wanneer dit klinisch nodig is.

Ritonavir heeft een ongunstige interactie met orale anticonceptiva (OAC's). Daarom dient gedurende de behandeling een andere effectieve en veilige anticonceptiemethode te worden gebruikt.

Borstvoeding

Bepaalde gepubliceerde gegevens geven aan dat ritonavir in de moedermelk aanwezig is. Er is geen informatie over het effect van ritonavir op de zuigeling die borstvoeding krijgt en de effecten van het geneesmiddel op de melkproductie. Vanwege de mogelijkheid voor (1) HIVoverdracht (bij HIV-negatieve zuigelingen), (2) het ontwikkelen van virale resistentie (bij HIV-positieve zuigelingen) en (3) ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen met HIV geen borstvoeding te geven aan hun kinderen gedurende de behandeling met ritonavir om transmissie van HIV te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ritonavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Dierproeven wijzen niet op schadelijke effecten van ritonavir op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is een bekend ongewenst effect waarmee men rekening moet houden bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Bijwerkingen bij het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker zijn afhankelijk van de specifieke proteaseremmer die gelijktijdig wordt toegediend. Meer informatie over bijwerkingen vindt u in de SmPC van de specifieke gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketing ervaring bij volwassen patiënten

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen kregen, waren maagdarmselaandoeningen (waaronder diarree, misselijkheid, braken, buikpijn (boven en onder)), neurologische stoornissen (waaronder paresthesie en orale paresthesie) en moeheid/asthenie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen van matige tot ernstige intensiteit die mogelijk of waarschijnlijk verband houden met ritonavir, zijn gemeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voorvallen met als frequentie niet bekend werden geconstateerd bij postmarketing surveillance.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketing ervaring bij volwassen patiënten

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerking</u>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal neutrofielen, verhoogd aantal eosinofielen, trombocytopenie
	Soms	Verhoogd aantal neutrofielen
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, waaronder urticaria en gezichtsoedeem
	Zelden	Anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, jicht, oedeem en perifere oedeem, dehydratie (gewoonlijk samengaan met maagdarmselssymptomen)
	Soms	Diabetes mellitus
	Zelden	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie, orale en perifere paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie
	Vaak	Slapeloosheid, angst, verwarring, aandachtsstoornis, syncope, attaque
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, hypotensie waaronder orthostatische hypotensie, perifere kou
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en	Zeer vaak	Faryngitis, orofaryngeale pijn, hoesten

mediastinumaandoeningen		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak	Buikpijn (boven en onder), misselijkheid, diarree (waaronder ernstige diarree met een verstoorde elektrolytenbalans), braken, dyspepsie Anorexie, flatulentie, mondzweren, gastro-intestinale bloedingen, gastro-oesofageale refluxziekte, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatitis (waaronder verhoogd ASAT, ALAT, GGT), verhoogd bilirubine in het bloed (waaronder geelzucht)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden	Pruritus, huiduitslag (waaronder erythemateuze en maculopapulaire uitslag) Acne Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Zeer vaak Vaak	Artralgie en rugpijn Myositis, rhabdomyolyse, myalgie, myopathie/verhoogd CPK
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Soms Niet bekend	Vaker plassen, verslechtering van de nierfunctie (bijv. oligurie, verhoogd creatinine) Acuut nierfalen Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vaak	Moeheid waaronder asthenie, blozen, het warm hebben Koorts, gewichtsverlies
Onderzoeken	Vaak Soms	Verhoogd amylase, verlaagd vrij en totaal thyroxine Verhoogd glucose, verhoogd magnesium, verhoogde alkalische fosfatase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verhoging van levertransaminasen tot meer dan vijf maal de bovengrens van de normaalwaarden, klinische hepatitis en geelzucht zijn voorgekomen bij patiënten die met ritonavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen werden behandeld.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat met (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekten is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het begin van de behandeling optreden (zie

rubriek 4.4).

Pancreatitis is waargenomen bij patiënten die met ritonavir worden behandeld, waaronder degenen die hypertriglyceridemie ontwikkelen. In sommige gevallen is dit fataal gebleken. Patiënten in een gevorderd stadium van HIV-ziekte lopen mogelijk risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van ritonavir bij kinderen van 2 jaar en ouder is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ervaringen bij mensen met acute overdosering met ritonavir zijn beperkt. Bij klinische onderzoeken werd paresthesie geconstateerd bij één patiënt die gedurende twee dagen 1500 mg/dag ritonavir innam. De klachten verdwenen na een verlaging van de dosering. Een geval van nierfalen met eosinofilie is gerapporteerd.

De symptomen van toxiciteit die bij dieren (muizen en ratten) waargenomen werden, waren onder andere een verminderde activiteit, ataxie, dyspnoe en tremoren.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met ritonavir. De behandeling van een overdosering met ritonavir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het monitoren van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Gezien het oplosbaarheidspatroon en de mogelijkheid van transintestinale eliminatie, zouden maagspoeling en toediening van geactiveerd houtskool deel kunnen uitmaken van de behandeling van een overdosering. Doordat ritonavir op grote schaal gemetaboliseerd wordt door de lever en sterk gebonden wordt aan eiwitten, is het niet te verwachten dat dialyse in belangrijke mate zal bijdragen aan de verwijdering van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiviraal middel voor systemisch gebruik, proteaseremmers. ATC-code: J05AE03

Ritonavir gedoseerd als farmacokinetische versterker

Farmacokinetische versterking door ritonavir is gebaseerd op de activiteit van ritonavir als krachtige remmer van CYP3A-gemedieerd metabolisme. De mate van versterking hangt af van de stofwisselingsroute van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer en de impact van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer op het metabolisme van ritonavir. De maximale remming van het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer wordt in het algemeen bereikt met een dosering van ritonavir van 100 mg daags tot 200 mg tweemaal daags en is afhankelijk van de proteaseremmer die gelijktijdig wordt toegediend. Zie rubriek 4.5 en de samenvatting van de productkenmerken van de betreffende gelijktijdig toegediende proteaseremmer voor meer informatie over het effect van ritonavir op het metabolisme van de gelijktijdig toegediende proteaseremmer.

Ritonavir gedoseerd als antiretroviraal middel

Ritonavir is een oraal werkzame peptidomimetische remmer van de HIV-1 en HIV-2 aspartylproteasen. De remming van HIV-protease zorgt ervoor dat het enzym niet meer in staat is de *gag-pol*-polyproteïne precursor te verwerken, wat leidt tot de productie van HIV-deeltjes met een onrijpe morfologie, die geen nieuwe serie infecties teweeg kunnen brengen. Ritonavir heeft een selectieve affiniteit voor HIV-protease en heeft een geringe remmende werking op humane aspartylproteasen.

Ritonavir was de eerste proteaseremmer (goedgekeurd in 1996) waarvan de werkzaamheid werd aangetoond in een onderzoek met klinische eindpunten. Vanwege de metabolische remmende eigenschappen van ritonavir is het gebruik als farmacokinetische versterker van andere proteaseremmers echter het meest gangbaar in de klinische praktijk (zie rubriek 4.2).

Effecten op het electrocardiogram

Het QTcF-interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, placebo en actief (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) gecontroleerd crossover onderzoek bij 45 gezonde vrijwilligers, met 10 metingen over 12 uur op dag 3. Het maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval) verschil in QTcF t.o.v. placebo was 5,5 (7,6) voor 400 mg ritonavir tweemaal daags. De blootstelling aan ritonavir op dag 3 was ongeveer 1,5 keer hoger dan de blootstelling die werd waargenomen met 600 mg tweemaal daags in de steady state. Geen van de proefpersonen vertoonde een verhoging van de QTcF van ≥ 60 ms t.o.v. de uitgangswaarde of een QTcF-interval dat de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 ms overschreed.

Een kleine verlenging van het PR-interval werd ook gezien bij proefpersonen die ritonavir kregen in hetzelfde onderzoek op dag 3. De gemiddelde veranderingen van het PR-interval t.o.v. de uitgangswaarde varieerden van 11,0 tot 24,0 ms in de 12 uur na toediening. Het maximale PR-interval was 252 ms en tweede- of derdegraads hartblok werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

Resistentie

Ritonavir-resistente isolaten van HIV-1 zijn *in vitro* geselecteerd en geïsoleerd bij patiënten die zijn behandeld met therapeutische doses van ritonavir.

Vermindering van de antiretrovirale activiteit van ritonavir is voornamelijk geassocieerd met de proteasemutaties V82A/F/T/S en I84V. Ophoping van andere mutaties in het protease-gen (waaronder op positie 20, 33, 36, 46, 54, 71 en 90) kan ook bijdragen aan de ritonavir-resistentie. In het algemeen geldt dat wanneer de mutaties die geassocieerd zijn met ritonavir-resistentie zich ophopen, de gevoeligheid voor het selecteren van andere proteaseremmers kan afnemen vanwege kruisresistentie. U dient de Samenvatting van de productkenmerken van de andere proteaseremmers of de officiële voortdurend bijgewerkte updates te raadplegen voor de specifieke informatie met betrekking tot proteasemutaties die geassocieerd zijn met de verminderde respons op deze middelen.

Klinische farmacodynamische gegevens

De werking van ritonavir (alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op biologische markers van ziekteactiviteit, zoals het aantal CD4-cellen en viraal RNA, is onderzocht in meerdere onderzoeken waarbij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten betrokken waren. De volgende onderzoeken zijn het meest van belang.

Gebruik bij volwassenen

Uit een vergelijkend onderzoek, voltooid in 1996, met ritonavir als toegevoegde therapie bij met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die eerder intensief met nucleoside-analogen waren behandeld en een baseline CD4-celtelling ≤ 100 cellen/ μl hadden, bleek een afname van de sterfte en de AIDS defining events. De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde gezien over 16 weken voor HIV RNA-waarden was $-0,79 \log_{10}$ (maximale gemiddelde afname: $1,29 \log_{10}$) in de ritonavir-groep tegenover $-0,01 \log_{10}$ in de controlegroep. De nucleosiden die het meest in dit onderzoek gebruikt zijn, waren zidovudine, stavudine, didanosine en zalcitabine.

In een onderzoek, voltooid in 1996, bij patiënten met HIV-1 infectie in een minder vergevorderd stadium (met een CD4 van 200-500 cellen/ μl) die niet eerder behandeld waren met een antiretroviraal middel, resulteerde het gebruik van ritonavir alleen of in combinatie met zidovudine in een afname van de viral load in bloedplasma en een verhoogde CD4-telling. De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde over 48 weken voor de HIV RNA-waarden was $-0,88 \log_{10}$ in de ritonavir-groep tegenover $-0,66 \log_{10}$ bij de ritonavir+zidovudine-groep en $-0,42 \log_{10}$ bij de zidovudine-groep.

Voortzetting van de therapie met ritonavir dient te worden geëvalueerd op geleide van de viral load, vanwege de kans op het ontstaan van resistentie zoals beschreven in rubriek 4.1, Therapeutische indicaties.

Gebruik bij kinderen

Bij een open onderzoek, voltooid in 1998, bij HIV-geïnfecteerde, klinisch stabiele kinderen was er een significant verschil ($p=0,03$) in aantoonbare RNA-spiegels ten gunste van drievoudige therapie (ritonavir, zidovudine en lamivudine) na een behandeling van 48 weken.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2003, kregen 50 met HIV-1 geïnfecteerde, proteaseremmer- en lamivudine-naïeve kinderen met een leeftijd tussen 4 weken en 2 jaar, ritonavir 350 of 450 mg/m^2 elke 12 uur samen met zidovudine 160 mg/m^2 elke 8 uur en lamivudine 4 mg/kg elke 12 uur. In intent-to-treat-analyses bereikten 72% en 36% van de patiënten een reductie van plasma HIV-1 RNA van ≤ 400 kopieën/ml in respectievelijk week 16 en 104. De respons was vergelijkbaar voor beide doseringsregimes en voor het gehele leeftijdsbereik.

Bij een onderzoek dat werd voltooid in 2000, kregen 76 met HIV-1 geïnfecteerde kinderen met een leeftijd tussen 6 maanden en 12 jaar, die proteaseremmer- en lamivudine- en/of stavudine-naïef waren, elke 12 uur 350 of 450 mg/m^2 ritonavir tegelijk toegediend met lamivudine en stavudine. In intent-to-treat-analyses bereikten respectievelijk 50% en 57% van de patiënten in de 350 en 450 mg/m^2 groepen een reductie van plasma HIV-1 RNA tot ≤ 400 kopieën/ml in week 48.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Er bestaat geen parenterale formulering van ritonavir. Daarom zijn de mate van absorptie en de absolute biologische beschikbaarheid niet vastgesteld. De farmacokinetiek van ritonavir tijdens een therapie met meervoudige doses is onderzocht bij niet-nuchtere HIV-positieve volwassen vrijwilligers. Bij meervoudige dosering is de accumulatie van ritonavir iets minder dan voorspeld op basis van één

enkele dosis ten gevolge van een tijd- en dosisgerelateerde toename van de schijnbare klaring (Cl/F). De dalconcentraties van ritonavir nemen af met het verstrijken van de tijd, mogelijk vanwege enzyminductie, maar bleken zich na twee weken te stabiliseren. De tijd tot de maximale concentratie (T_{max}) bleef constant op ongeveer 4 uur, bij een stijgende dosis. De nierklaring was gemiddeld minder dan 0,1 l/h en bleef relatief constant in het hele doseringsbereik.

In onderstaande tabel worden de farmacokinetische parameters die zijn waargenomen bij verschillende doseringsschema's met alleen ritonavir weergegeven. Plasmaconcentraties van ritonavir na toediening van een enkele 100 mg tablet zijn gelijk aan die bij 100 mg zachte gelatinecapsule in niet-nuchtere staat.

Doseringsschema voor ritonavir

	100 mg 1x per dag	100 mg 2x per dag ¹	200 mg 1x per dag	200 mg 2x per dag	600 mg 2x per dag
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{dal} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12\text{ of }24}$ (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 tot 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ De waarden worden als geometrische gemiddelden weergegeven. Opmerking: ritonavir werd na de maaltijd toegediend bij alle doseringsschema's.

De effecten van voedsel op de orale absorptie

Voedsel verlaagt de biologische beschikbaarheid van de ritonavir filmomhulde tabletten licht. Toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg ritonavir filmomhulde tabletten met een matig vette maaltijd (857 kcal, 31% calorieën uit vet) of een erg vette maaltijd (907 kcal, 52% calorieën uit vet) ging gepaard met een geringe verlaging van 20-23% van de ritonavir AUC en C_{max} .

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume (V_B/F) van ritonavir is ongeveer 20-40 liter na één enkele dosis van 600 mg. De eiwitbinding van ritonavir in menselijk plasma is ongeveer 98-99% en is constant over de concentratiereeks van 1,0 - 100 µg/ml. Ritonavir bindt zowel aan menselijk alfa 1-zuur-glycoproteïne (AAG) als aan humaan serumalbumine (HSA) met een vergelijkbare affiniteit.

Weefselverdelingsonderzoek met ¹⁴C-gemerkt ritonavir bij ratten toonde aan dat de lever, de bijnieren, de pancreas, de nieren en de schildklier de hoogste ritonavirconcentraties vertonen. De verhouding weefsel/plasma van ongeveer 1 die gemeten is in lymfeklieren van ratten doet veronderstellen dat ritonavir zich over het lymfatisch weefsel verdeelt. De penetratie van ritonavir in de hersenen is minimaal.

Biotransformatie

Ritonavir blijkt uitgebreid gemetaboliseerd te worden door het cytochroom P450-systeem in de lever, hoofdzakelijk door de CYP3A-isozyfamilie en in mindere mate door CYP2D6. Onderzoek bij dieren en *in vitro* experimenten met menselijke levermicrosomen wezen erop dat ritonavir hoofdzakelijk een oxidatief metabolisme onderging. Vier ritonavir-metabolieten zijn geïdentificeerd bij mensen. De isopropylthiazol-oxidatiemetaboliet (M-2) is de hoofdmoleculen en heeft een antivirale activiteit die vergelijkbaar is met die van de moederverbinding. De AUC van de M-2-metaboliet was echter ongeveer 3% van de AUC van de moederverbinding.

Lage doses ritonavir bleken sterke effecten te hebben op de farmacokinetiek van andere

proteaseremmers (en andere producten die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden) en andere proteaseremmers kunnen de farmacokinetiek van ritonavir beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Onderzoek bij mensen met radioactief gemerkt ritonavir toonde aan dat de uitscheiding van ritonavir hoofdzakelijk via het hepatobiliaire systeem plaatsvindt; ongeveer 86% van de radioactieve stof werd teruggevonden in de feces, waarvan naar verwachting een gedeelte niet-opgenomen ritonavir is. In deze onderzoeken bleek uitscheiding via de nieren geen belangrijke uitscheidingsroute te zijn. Dit kwam overeen met de waarnemingen bij dierproeven.

Speciale populaties

Er zijn geen klinisch significante verschillen in AUC of C_{max} opgemerkt tussen mannen en vrouwen. De farmacokinetische parameters van ritonavir hingen niet statistisch significant samen met lichaamsgewicht of of lean body mass. Ritonavir plasmablootstellingen bij patiënten van 50-70 jaar oud bij gebruik van een 100 mg dosis in combinatie met lopinavir of hogere doses in afwezigheid van andere proteaseremmers zijn vergelijkbaar met de blootstellingen die zijn geobserveerd bij jongere volwassenen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Na meervoudige toediening van ritonavir aan gezonde vrijwilligers (tweemaal daags 500 mg) en patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh Graad A en B, tweemaal daags 400 mg) was de blootstelling aan ritonavir na normalisering van de dosis niet significant verschillend tussen de twee groepen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De farmacokinetische eigenschappen van ritonavir zijn niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Omdat echter de renale klaring van ritonavir te verwaarlozen is, worden geen veranderingen in de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische parameters in steady state werden geëvalueerd bij met HIV geïnfecteerde kinderen ouder dan twee jaar die doses kregen toegediend vanaf 250 mg/m² tweemaal daags tot 400 mg/m² tweemaal daags. De ritonavirconcentraties verkregen na 350 tot 400 mg/m² tweemaal daags bij kinderen waren vergelijkbaar met verkregen concentraties bij volwassenen die 600 mg (ongeveer 330 mg/m²) tweemaal daags kregen toegediend. Over de doseringsgroepen was de orale klaring (CL/F/m²) van ritonavir circa 1,5 tot 1,7 maal sneller bij kinderen boven de 2 jaar dan bij volwassen proefpersonen. De farmacokinetische parameters van ritonavir in steady state zijn beoordeeld bij met HIV geïnfecteerde kinderen jonger dan 2 jaar die doses kregen die varieerden van 350 tot 450 mg/m² tweemaal daags. De ritonavirconcentraties in dit onderzoek waren uiterst variabel en iets lager dan die verkregen bij volwassenen die 600 mg (circa 330 mg/m²) tweemaal daags kregen. Over de doseringsgroepen nam de orale klaring van ritonavir (Cl/F/m²) af met de leeftijd, met mediane waarden van 9,0 l/h/m² bij kinderen jonger dan 3 maanden, 7,8 l/h/m² bij kinderen tussen de 3 en 6 maanden en 4,4 l/h/m² bij kinderen tussen de 6 en 24 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doseringen bij dieren is vastgesteld dat de belangrijkste doelorganen de lever, de retina, de schildklier en de nieren zijn. De leverafwijkingen betroffen hepatocellulaire, biliaire en fagocyttaire elementen en gingen gepaard met een stijging van de leverenzymen. Hyperplasie van het pigmentepitheel van de retina (RPE) en retinadegeneratie zijn waargenomen in alle knaagdierstudies die zijn uitgevoerd met ritonavir, maar niet bij honden.

Ultrastructureel bewijs suggereert dat deze retina-afwijkingen een gevolg kunnen zijn van fosfolipidose. Klinische onderzoeken hebben echter geen bewijs opgeleverd voor door het geneesmiddel veroorzaakte oogafwijkingen bij mensen. Alle schildklierafwijkingen waren na het staken van de toediening van ritonavir reversibel. Klinisch onderzoek bij mensen heeft geen klinisch belangrijke veranderingen in de schildklierfunctietesten aan het licht gebracht. Nierafwijkingen, waaronder degeneratie van de tubuli, chronische ontstekingen en proteïnurie, zijn waargenomen bij ratten en zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan een soort-specifieke spontane ziekte. Bovendien werden bij klinisch onderzoek geen klinisch belangrijke nierafwijkingen waargenomen.

Bij ratten waargenomen toxische effecten op de ontwikkeling (embryo-sterfte, verminderd gewicht van de foetussen, vertraagde botvorming en viscerale veranderingen, waaronder vertraagde testikelindaling) traden voornamelijk op bij een voor het moederdier toxische dosering. Toxische effecten op de ontwikkeling van konijnen (embryo-sterfte, kleinere worpen en een verminderd gewicht van de foetussen) traden op bij een voor het moederdier toxische dosis.

Ritonavir is noch mutageen, noch clastogeen gebleken in een serie van *in vitro* en *in vivo* proeven, waaronder de Ames bacteriële reverse-mutatieproef waarbij gebruik wordt gemaakt van *S. typhimurium* en *E. coli*, de muis-lymfoomproef, de muis-micronucleusproef en chromosoomafwijkingssproeven in menselijke lymfocyten.

Uit langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit van ritonavir bij muizen en ratten is gebleken dat ritonavir mogelijk tumorverwekkend is bij deze dieren, maar dit wordt niet relevant geacht voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:

Copovidon
Sorbitanlauraat (E493)
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat (E551)
Calciumwaterstoffosfaat, anhydraat
Natriumstearylformaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Macrogol 3350 (E1521)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Talk (E553b)
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat (E551)
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden
Houdbaarheid na eerste opening:
Fles: 4 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in witte flessen van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) afgesloten met witte polypropyleen kindveilige sluiting (draaidop).

Verpakkingsgrootten: 30, 120 filmomhulde tabletten

Multiverpakkingen:
60 (2 x 30) filmomhulde tabletten
90 (3 x 30) filmomhulde tabletten
180 (2 x [3x30]) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 115127

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2016
Datum van verlenging van de vergunning: 8 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.5: 20 juni 2024.