

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ritonavir Accord, 100 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe do białawe, tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o przybliżonych wymiarach długości 17,1 mm i szerokości 9,1 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „H” na jednej stronie i „R9” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) (dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinni przepisywać lekarze z doświadczeniem w leczeniu zakażenia HIV.

Rytonawir tabletki powlekane podaje się doustnie, z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Ritonavir Accord tabletki powlekane należy połykać w całości, nie należy ich żuć, przełamywać ani rozkruszać.

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1, w podanych niżej dawkach, dopuszczono do obrotu do stosowania z rytonawirem, jako lekiem wzmacniającym ich właściwości farmakokinetyczne.

Dorośli

Amprenawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę.

Fosamprenawir w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w złożonym produkcie leczniczym z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg + 100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe (ART, ang. antiretroviral treatment). U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ART, leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru w dawce 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie stosować sakwinawir w dawce 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir w dawce 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni.

Darunawir w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przeciwtretowirusowe. Darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej ART. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej ART.

Darunawir w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej ART.

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawkowania, znajdują się w tekstach informacyjnych dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji na temat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby nie należy podawać rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha) bez dekompensacji, ze względu na brak badań farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, ponieważ stężenie podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy (PI) może się zwiększyć. Szczególne zalecenia odnośnie stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych danych dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Ritonavir Accord tabletki powlekane wynosi 600 mg (6 tabletek), dwa razy na dobę (dawka dobową - 1200 mg), przyjmowanych doustnie.

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru w początkowym okresie leczenia może przyczynić się do poprawy tolerancji leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (3 tabletki) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie przez okres nie dłuższy niż 14 dni dawkę zwiększać o 100 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Pacjenci nie powinni otrzymywać dawki 300 mg dwa razy na dobę dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

Zalecana dawka rytonawiru wynosi u dzieci 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie więcej niż 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie rytonawiru należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększać co 2 – 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę (inne dostępne postacie farmaceutyczne lub inne moce mogą być bardziej odpowiednie do podawania w tej grupie pacjentów).

U starszych dzieci dawkę podtrzymującą można podawać stosując produkt leczniczy w postaci tabletek zamiast proszku do stosowania zawiesiny doustnej.

Sposób dawkowania u dzieci, przy zmianie proszku do stosowania zawiesiny doustnej na tabletki.

| Dawka produktu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej | Dawka produktu w postaci tabletek |
|---|-----------------------------------|
| 176 mg (17,6 ml) 2 razy na dobę | 200 mg rano i 200 mg wieczorem |
| 262,5 mg (26,4 ml) 2 razy na dobę | 300 mg rano i 300 mg wieczorem |
| 350 mg (35,0 ml) 2 razy na dobę | 400 mg rano i 300 mg wieczorem |
| 438,0 mg (43,8 ml) 2 razy na dobę | 500 mg rano i 400 mg wieczorem |
| 526 mg (52,6 ml) 2 razy na dobę | 500 mg rano i 500 mg wieczorem |

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak danych dotyczących tej grupy pacjentów i dlatego nie można przedstawić szczególnych zaleceń odnośnie dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami i dlatego jego usunięcie z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Rytonawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z lekko lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rytonawiru u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kiedy rytonawir jest stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach.

Rytonawiru nie należy stosować jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne lub leku przeciwtretowirusowego u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie stężenia podawanego w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia znaczących klinicznie działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W przypadku niektórych produktów leczniczych przeciwwskazania mogą dotyczyć bardziej sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwtretowirusowy niż sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne (np. ryfabutyna i worykonazol).

| Grupa farmakoterapeutyczna | Produkty lecznicze z tej grupy | Uzasadnienie |
|--|---------------------------------------|--|
| Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu | | |
| Antagoniści receptorów adrenergicznych alfa-1 | Alfuzosyna | Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). |
| Leki przeciwbólowe | Petydyna, piroksykam, propoksyfen | Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko ciężkiej niewydolności oddechowej lub zaburzeń hematologicznych lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków. |
| Leki przeciwdławicowe | Ranolazyna | Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5). |
| Leki przeciwnowotworowe | Wenetoklaks | Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5). |

| | | |
|--|---|--|
| | Neratynib | Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.5). |
| Leki przeciwarytmiczne | Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna | Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków. |
| Antybiotyki | Kwas fusydowy | Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu. |
| Leki przeciwgrzybicze | Worykonazol | Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (w dawce 400 mg dwa razy na dobę i większej) z worykonazolem ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość braku działania (patrz punkt 4.5). |
| Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej | Kolchicyna | Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5) |
| Leki przeciwhistaminowe | Astemizol, terfenadyna | Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko ciężkich arytmii wywoływanych przez te leki. |
| Leki przeciw mykobakteriom | Ryfabutyna | Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (w dawce 500 mg dwa razy na dobę) jako leku przeciwretrowirusowego z ryfabutyną ze względu na zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy i ryzyko działań niepożądanych, w tym zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru |

| | | |
|---|---|--|
| | | jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne z ryfabutyną podano w punkcie 4.5. |
| Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki | Lurazydon | Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5). |
| | Kłozapina, pimozyd | Zwiększenie stężeń kłozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń hematologicznych lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków. |
| | Kwetiapina | Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, mogące prowadzić do śpiączki. Jednoczesne podawanie z kwetiapiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5). |
| Alkaloidy sporyszu | Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina | Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń krwionośnych obwodowych i niedokrwienia. |
| Lek pobudzający perystaltykę | Cyzapryd | Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko ciężkich arytmii wywołanych przez ten lek. |
| Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi Inhibitory reduktazy HMG-CoA | Lowastatyna, symwastatyna | Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększa się ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5). |
| Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP) | Lomitapid | Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5). |
| Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) | Awanafil | Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5). |
| | Sydenafil | Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. |

| | | |
|---|--|--|
| | | Zwiększenie stężenia syldenafile w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem syldenafile działań niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkty 4.4 i 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu z syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji. |
| | Wardenafil | Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5). |
| Leki uspokajające, leki nasenne | Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam | Zwiększenie stężeń w osoczu klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, podawanego doustnie midazolamu i triazolamu. W wyniku tego, zwiększa się ryzyko skrajnej sedacji i depresji oddechowej, wywołanej przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5). |
| Zmniejszenie stężenia rytonawiru | | |
| Leki ziołowe | Ziele dziurawca | Leki ziołowe zawierające ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia rytonawiru w osoczu i osłabienia jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5). |

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Kiedy rytonawir stosowany jest jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy inhibitorów proteazy, należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego inhibitora proteazy. Z tego względu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego inhibitora proteazy.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

Zaleca się dodatkową kontrolę pacjenta w przypadku wystąpienia biegunki. Stosunkowo częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć wchłanianie i skuteczność (w wyniku pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Silne, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka związane z przyjmowaniem rytonawiru, mogą również pogorszyć czynność nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Hemofilia

Informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zapalenie trzustki

Należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie produktem Ritonavir Accord (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. Combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART.

Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy je monitorować zgodnie ze standardowymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia objawów pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroba nerek

Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu (patrz także punkt 4.2).

Niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemia i zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego), opisywano przy wykorzystaniu fumaranu dizoproksylu tenofowiru (DF) w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.8).

Martwica kości: mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących rytonawir, w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Ritonavir Accord u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy.

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić, gdy rytonawir jest stosowany jako lek przeciwretrowirusowy. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Gdy rytonawir stosowany jest jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, należy szczegółowo uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego inhibitora proteazy. Z tego względu należy zapoznać się z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla danego inhibitora proteazy, aby ustalić, czy w tym przypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil, tadalafil lub wardenafil, w celu leczenia zaburzeń erekcji, pacjentom stosującym rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru i tych produktów należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu trwania wzrodu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny - inhibitorów reduktazy HMG-CoA - w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym

rabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Wprawdzie eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisywany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny z czasem mogą się zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

Rozpoczynając podawanie digoksyny pacjentom, którzy już stosują rytonawir, należy ostrożniej niż zazwyczaj, stopniowo wprowadzać digoksynę. Należy w tym czasie częściej oznaczać stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać dawkę zależnie od wyników badania fizykalnego i elektrokardiograficznego oraz oznaczonego stężenia digoksyny.

Etynyloestradiol

Podczas podawania rytonawiru w dawkach leczniczych lub w małych dawkach, należy rozważyć stosowanie mechanicznych środków antykoncepcyjnych lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ rytonawir stosowany jednocześnie z lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi estradiol, prawdopodobnie zmniejszy ich działanie oraz zmieni profil krwawienia macicznego.

Glikokortykosteroidy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy rytonawir przepisywany jest pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4 i dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia trazodonu, jeśli stosowany jest jednocześnie z rytonawirem. Działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i omdlenia obserwowano u zdrowych ochotników w badaniach interakcji tych produktów po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących rytonawir, ze względu na ryzyko zwiększenia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Worapaksar

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na worapaksar (patrz punkt 4.5).

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Profile interakcji inhibitorów proteazy HIV, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, zależą od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy inhibitorów proteazy, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego inhibitora proteazy, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Sakwinawir

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę.

Wykazano, że większe dawki rytonawiru zwiększają częstość występowania działań niepożądanych. Podawanie w skojarzeniu sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń wątroby, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności (objawiającej się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych), jeśli te trzy produkty lecznicze podawane są jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Typranawir

Stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiązano z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie dodatkowej ostrożności, ponieważ u pacjentów tych występuje ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogłoby to zmienić profil skuteczności takiego leczenia skojarzonego.

Fosamprenawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego i dlatego nie jest zalecane.

Atazanawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania atazanawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmienić profil bezpieczeństwa atazanawiru (działanie na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie jest zalecane. Zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę można rozważać tylko wtedy, gdy atazanawir z rytonawirem są podawane w skojarzeniu z efawirenzem. Należy wówczas dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla atazanawiru.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, czyli zasadniczo jest wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwretrowirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu produktu Ritonavir Accord oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – „Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwretrowirusowymi”). Rytonawir może indukować reakcje sprzężania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

Istotne informacje odnośnie interakcji z produktami leczniczymi, gdy rytonawir jest stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, zawarte są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje produkt zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić produkt i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenie rytonawiru może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Wybrane produkty lecznicze (np. delawirdyna, efawirenz, fenytoina i ryfampicyna) podawane w skojarzeniu z rytonawirem mogą wpływać na stężenia rytonawiru w surowicy. Interakcje te opisane są w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi niebędącymi inhibitorami proteazy oraz innymi lekami niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi podano w tabelach poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

| Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu | Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg) | Dawka rytonawiru (mg) | Oceniany produkt leczniczy | AUC | C _{min} |
|---|--|----------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|
| Amprenawir | 600 co 12 h | 100 co 12 h | Amprenawir ¹ | ↑ 64% | ↑ 5-krotnie |
| Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru. | | | | | |
| Atazanawir | 300 co 24 h | 100 co 24 h | Atazanawir Atazanawir ² | ↑ 86% ↑ 2-krotnie | ↑ 11-krotnie ↑ 3-7 krotnie |
| Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru. | | | | | |
| Darunawir | 600 w dawce pojedynczej | 100 co 12 h | Darunawir | ↑ 14-krotnie | |
| Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyce Produktu Leczniczego dla darunawiru. | | | | | |
| Fozamprenawir | 700 co 12 h | 100 co 12 h | Amprenawir | ↑ 2,4-krotnie | ↑ 11-krotnie |
| Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fozamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fozamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fozamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fozamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdują w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fozamprenawiru. | | | | | |
| Indynawir | 800 co 12 h 400 co 12 h | 100 co 12 h 400 co 12 h | Indynawir ³ Rytonawir Indynawir ³ Rytonawir | ↑ 178% ↑ 72% ↔ ↔ | NO NO ↑ 4 – krotnie ↔ |
| Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniałoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|--|-----------------------------|
| | farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej. | | | | |
| Nelfinawir | 1250 co 12 h 750 w dawce pojedynczej | 100 co 12 h 500 co 12 h | Nelfinawir Nelfinawir Rytonawir | ↑ 20-39% ↑152% ↔ | NO NO ↔ |
| Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniałoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. | | | | | |
| Sakwinawir | 1000 co 12 h 400 co 12 h | 100 co 12 h 400 co 12 h | Sakwinawir ⁴ Rytonawir Sakwinawir ⁴ Rytonawir | ↑ 15-krotnie ↔ ↑ 17-krotnie ↔ | ↑ 5-krotnie ↔ NO ↔ |
| Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru. W badaniu klinicznym interakcji ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę i sakwinawiru w dawce 1000 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, po 1 do 5 dniach skojarzonego podawania, stwierdzono ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do > 20-krotnej wartości górnej granicy normy. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru. | | | | | |
| Typranawir | 500 co 12 h | 200 co 12 h | Typranawir Rytonawir | ↑ 15-krotnie ↓ 40% | ↑ 29-krotnie NO |
| Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla typranawiru. | | | | | |
| NO: nie określono. 1. Na podstawie porównania krzyżowego z amprenawirem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę w monoterapii. 2. Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii. 3. Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii. | | | | | |

4. Na podstawie porównania krzyżowego z sakwinawirem w dawce 600 mg trzy razy na dobę w monoterapii.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

| Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu | Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg) | Dawka rytonawiru (mg) | Oceniany produkt leczniczy | AUC | C _{min} |
|--|--|----------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|
| Dydanozyna | 200 co 12 h | 600 co 12 h 2 h później | Dydanozyna | ↓ 13% | ↔ |
| Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna. | | | | | |
| Delawirdyna | 400 co 8 h | 600 co 12 h | Delawirdyna ¹ Rytonawir | ↔ ↑ 50% | ↔ ↑ 75% |
| Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną. | | | | | |
| Efawirenz | 600 co 24 h | 500 co 12 h | Efawirenz Rytonawir | ↑ 21% ↑ 17% | |
| Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy. | | | | | |
| Marawirok | 100 co 12 h | 100 co 12 h | Marawirok | ↑ 161% | ↑ 28% |
| Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia ekspozycji na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyce Produktu Leczniczego dla marawiroku. | | | | | |
| Newirapina | 200 co 12 h | 600 co 12 h | Newirapina Rytonawir | ↔ ↔ | ↔ ↔ |
| Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru. | | | | | |
| Raltegrawil | 400 w dawce pojedynczej | 100 co 12 h | Raltegrawil | ↓ 16% | ↓ 1% |
| Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia raltegrawiru. | | | | | |
| Zydowudyna | 200 co 8 h | 300 co 6 h | Zydowudyna | ↓ 25% | NO |
| Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna. | | | | | |
| NO: nie określono. | | | | | |
| 1. Na podstawie porównania grup równoległych. | | | | | |

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi

| Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu | Dawka produktu leczniczego podawanego w | Dawka rytonawiru (mg) | Działania na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu | Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu |
|--|---|-----------------------|--|---|
|--|---|-----------------------|--|---|

| | skojarzeniu (mg) | | | |
|--|---|-------------|---------------------|----------------------|
| <i>Antagoniści receptorów adrenergicznych $\alpha 1$</i> | | | | |
| Alfuzosyna | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Pochodne amfetaminy</i> | | | | |
| Amfetamina | Rytonawir podawany jako lek przeciwtretowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach działania przeciwtretowirusowym (patrz punkt 4.4). | | | |
| <i>Leki przeciwbólowe</i> | | | | |
| Buprenorfina Norbuprenorfina Metabolity glukuronidowe | 16 co 24 h | 100 co 12 h | ↑ 57% ↑ 33% ↔ | ↑ 77% ↑ 108% ↔ |
| Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu. | | | | |
| Petydyna, piroksykam, propoksyfen | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksykamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Fentanyl ¹ | Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| Metadon ¹ | 5 w dawce pojedynczej | 500 co 12 h | ↓ 36% | ↓ 38 % |
| Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzężania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki. | | | | |
| Morfina | Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzężania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. | | | |
| <i>Leki przeciwdławicowe</i> | | | | |
| Ranolazyna | Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Leki przeciwartmicyjne</i> | | | | |
| Amiodaron, beprydyl, dronedaron enkainid, flekainid, | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |

| | | | | |
|---|---|--|-------|-------|
| propafenon, chinidyna | | | | |
| Digoksyna | 0,5 w pojedynczej dawce dożylniej | 300 co 12 h przez 3 dni | ↑ 86% | NO |
| | 0,4 w pojedynczej dawce doustnej | 200 co 12 h przez 13 dni | ↑ 22% | ↔ |
| Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4). | | | | |
| <i>Leki przeciwastmatyczne</i> | | | | |
| Teofilina ¹ | 3 mg/kg co 8 h | 500 co 12 h | ↓ 43% | ↓ 32% |
| Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2. | | | | |
| <i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i> | | | | |
| Afatynib | 20 w dawce pojedynczej | 200 co 12 h/ 1 h przed | ↑ 48% | ↑ 39% |
| | 40 w dawce pojedynczej | 200 co 12 h/ podawane w skojarzeniu | ↑ 19% | ↑ 4% |
| | 40 w pojedynczej dawce | 200 co 12 h/ 6 h po | ↑ 11% | ↑ 5% |
| Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi – BCRP (ang. breast cancer resistance protein) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z rytonawirem (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu. | | | | |
| Abemacyklib | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Ritonavir Accord. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu. | | | |
| Apalutamid | Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia narażenia na rytonawir i może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto, stężenia w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, prowadząc do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z apalutamidem. | | | |
| Cerytynib | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z rytonawirem. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w Charakterystyce Produktu Leczniczego cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu. | | | |

| | | | | |
|---|--|-------------|--------|-------|
| Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna | Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. | | | |
| Enkorafenib | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa. | | | |
| Fostamatynib | Podawanie fostamatynibu jednocześnie z rytonawirem może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu. | | | |
| Wenetoklaks | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). | | | |
| Ibrutynib | Stężenia ibrutynibu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez rytonawir, powodując zwiększone ryzyko toksyczności w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z rytonawirem. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i rytonawir musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności. | | | |
| Neratynib | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A4 przez rytonawir. Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Ritonavir Accord jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Leki przeciwzakrzepowe</i> | | | | |
| Rywaroksaban | 10 w dawce pojedynczej | 600 co 12 h | ↑ 153% | ↑ 55% |
| | Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu i efektów farmakodynamicznych rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. W związku z tym, stosowanie rytonawiru nie jest zalecane u pacjentów stosujących rywaroksaban. | | | |
| Worapaksar | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Należy unikać podawania worapaksaru w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.4 i Charakterystyka Produktu Leczniczego worapaksaru). | | | |
| Warfaryna S-Warfaryna R-Warfaryna | 5 w dawce pojedynczej | 400 co 12 h | ↑ 9% | ↓ 9% |
| | Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny | | | |

| | | | | |
|--|---|-------------|---------------|-------|
| | z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. | | | |
| <i>Leki przeciwdrgawkowe</i> | | | | |
| Karbamazepina | Rytonawir podawany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina | Rytonawir podawany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy. | | | |
| <i>Leki przeciwdepresyjne</i> | | | | |
| Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina | Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia dezypraminy, imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4). | | | |
| Dezypramina | 100 w dawce pojedynczej dosutnej | 500 co 12 h | ↑ 145% | ↑ 22% |
| | Wartości AUC i C _{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy. | | | |
| Trazodon | 50 w dawce pojedynczej | 200 co 12 h | ↑ 2,4-krotnie | ↑ 34% |
| | Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonem od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku. | | | |
| <i>Leki stosowane w dniu moczanowej</i> | | | | |
| Kolchicyna | Podczas stosowania z rytonawirem spodziewany jest zwiększenie stężenia kolchicyny. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P) informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kolchicyny. | | | |
| <i>Leki przeciwhistaminowe</i> | | | | |
| Astemizol, terfenadyna | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Feksofenadyna | Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec zmniejszeniu wraz z rozwojem indukcji. | | | |
| Loratadyna | Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, | | | |

| | | | | |
|---|--|-------------|--------------|---------------|
| | że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| <i>Leki przeciwwzakazne</i> | | | | |
| Kwas fusydowy | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna | 150 na dobę | 500 co 12 h | ↑ 4-krotnie | ↑ 2,5-krotnie |
| | | | ↑ 38-krotnie | ↑ 16-krotnie |
| | Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV. | | | |
| Ryfampicyna | Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane. | | | |
| Worykonazol | 200 co 12 h | 400 co 12 h | ↓ 82% | ↓ 66% |
| | 200 co 12 h | 100 co 12 h | ↓ 39% | ↓ 24% |
| | Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta uzasadnia zastosowanie worykonazolu. | | | |
| Atowakwon | Rytonawir podawany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| Bedakilina | Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny). | | | |
| Klarytromycyna Metabolit 14-OH klarytromycyna | 500 co 12 h | 200 co 8 h | ↑ 77% | ↑ 31% |
| | | | ↓ 100% | ↓ 99% |
| | U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny | | | |

| | | | | |
|--|---|-------------|---------------|-------|
| | w dawkach większych niż 1 g na dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%. | | | |
| Delamanid | Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i 400 mg lopinawiru ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu). | | | |
| Erytromycyna, itrakonazol | Rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itrakonazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itrakonazol podawane są jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| Ketokonazol | 200 na dobę | 500 co 12 h | ↑ 3,4-krotnie | ↑ 55% |
| | Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. | | | |
| Sulfametoksazol z trimetoprimem ² | 800/160 w dawce pojedynczej | 500 co 12 h | ↓ 20%/ ↑ 20% | ↔ |
| | Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna. | | | |
| <i>Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki</i> | | | | |
| Klozapina, pimozyd | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna | Rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwwirusowym | | | |
| Lurazydon | Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu. Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Kwetiapina | Ponieważ rytonawir hamuje CYP3A, należy oczekiwać zwiększenia stężenia kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie rytonawiru z kwetiapiną jest przeciwwskazane, gdyż może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Agonista receptorów β2-adrenergicznych (długo działający)</i> | | | | |
| Salmeterol | Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania. | | | |
| <i>Antagoniści kanału wapniowego</i> | | | | |
| Amlodypina, diltiazem, nifedypina | Rytonawir podawany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się | | | |

| | | | | |
|---|--|-------------|--------------|--------------|
| | dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| <i>Antagoniści receptora endoteliny</i> | | | | |
| Bozentan | Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększać maksymalne stężenia bozentanu w stanie stacjonarnym (C_{max}) i pole pod krzywą (AUC) | | | |
| Riocyguat | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla riocyguatu). | | | |
| <i>Pochodne sporyszu</i> | | | | |
| Dihydroergotamina, ergonovina, ergotamina, metyloergonovina | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Lek pobudzający perystaltykę</i> | | | | |
| Cyzapryd | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i> | | | | |
| Glekaprewir/pibrentaswir | Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez rytonawir. Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru z produktem Ritonavir Accord jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir. | | | |
| <i>Inhibitory proteazy HCV</i> | | | | |
| Symeprewir | 200 raz na dobę | 100 co 12 h | ↑ 7,2-krotne | ↑ 4,7-krotne |
| | Rytonawir zwiększa stężenie symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem. | | | |
| <i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i> | | | | |
| Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna | Uważa się, że stężenie w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA, takich jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększy się podczas jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężenia lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych razem z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od CYP3A. Wprawdzie eliminacja rozuwastatyny nie zależy od CYP3A, ale informowano o zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako lekiem wzmacniającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwretrowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny. | | | |
| <i>Hormonalne środki antykoncepcyjne</i> | | | | |
| Etynyloestradiol | 50 µg w dawce pojedynczej | 500 co 12 h | ↓ 40% | ↓ 32% |
| | Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek | | | |

| | | | | |
|---|---|-------------|--------------|--------------|
| | wzmacniający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4). | | | |
| <i>Leki immunosupresyjne</i> | | | | |
| Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus | Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| <i>Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi</i> | | | | |
| Lomitapid | Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu. Jednoczesne stosowanie produktu Ritonavir Accord z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Inhibitory fosfodiestrazy (PDE5)</i> | | | | |
| Awanafil | 50 w dawce pojedynczej | 600 co 12 h | ↑ 13-krotne | ↑ 2,4-krotne |
| | Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Syldenafil | 100 w dawce pojedynczej | 500 co 12 h | ↑ 11-krotne | ↑ 4-krotne |
| | Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania syldenafilu w leczeniu zaburzeń wzrodu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym wypadku dawka syldenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3). | | | |
| Tadalafil | 20 w dawce pojedynczej | 200 co 12 h | ↑ 124% | ↔ |
| | Należy zachować ostrożność podając tadalafil stosowany w leczeniu zaburzeń wzrodu razem z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne i podawać go w zmniejszonych dawkach wynoszących nie więcej niż 10 mg co 72 godziny, dokładnie obserwując ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego. | | | |
| Wardenafil | 5 w dawce pojedynczej | 600 co 12 h | ↑ 49-krotnie | ↑ 13-krotnie |
| | Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| <i>Leki uspokajające, leki nasenne</i> | | | | |
| Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo | Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu, więc jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie zbadano interakcji lekowych dla jednoczesnego podawania rytonawiru z benzodiazepinami. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu podanego doustnie w osoczu będzie istotnie zwiększone. Dlatego rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podawanie rytonawiru z midazolamem podawanym pozajelitowo wymaga zachowania ostrożności. Dane | | | |

| | | | | |
|--|--|---|-----------------------|----------------|
| | dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo z innymi inhibitorami proteazy wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli rytonawir stosuje się razem z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne kontrolowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w wypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą jego dawkę. | | | |
| Triazolam | 0,125 w dawce pojedynczej | 200, 4 dawki | ↑ >20-krotne | ↑ 87% |
| | Jednoczesne podawanie z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężenia triazolamu w osoczu, dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). | | | |
| Petydyna | 50 w pojedynczej dawce doustnej | 500 co 12 h | ↓ 62% | ↓ 59% |
| Metabolit norpetydyna | | | ↑ 47% | ↑ 87% |
| | Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu (norpetydyny), który ma działanie zarówno przeciwbólowe, jak i pobudzające na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenie norpetydyny może zwiększyć ryzyko działań ze strony OUN (tj. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3. | | | |
| Alprazolam | 1 w dawce pojedynczej | 200 co 12 h przez 2 dni 500 co 12 h przez 10 dni | ↑ 2,5-krotne ↓ 12% | ↔ ↓ 16% |
| | Metabolizm alprazolamu był hamowany przez wprowadzenie rytonawiru. Rytonawir stosowany przez 10 dni nie miał działania hamującego. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu. | | | |
| Buspiron | Rytonawir podawany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem. | | | |
| <i>Leki nasenne</i> | | | | |
| Zolpidem | 5 | 200, 4 dawki | ↑ 26% | ↑ 22% |
| | Zolpidem i rytonawir można podawać razem, dokładnie kontrolując, czy nie występuje nadmierne działanie uspokajające. | | | |
| <i>Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i> | | | | |
| Bupropion | 150 150 | 100 co 12 h 600 co 1 2h | ↓ 22% ↓ 66% | ↓ 21% ↓ 62% |
| | Bupropion jest metabolizowany głównie przez CYP2B6. Podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu, w wyniku, jak się uważa, indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje <i>in vitro</i> CYP2B6, nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, nie wystąpiła istotna interakcja z bupropionem po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez 2 dni), co wskazuje, że stężenie bupropionu może się zmniejszać po upływie kilku dni po rozpoczęciu skojarzonego stosowania z rytonawirem. | | | |
| <i>Steroidy</i> | | | | |

| | | | | |
|---|--|-------------|-------|------|
| Wziwny, do wstrzykiwań lub donosowy Propionian flutykazonu, budezonid, triamcymolon | U pacjentów otrzymujących rytonawir i wziwnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano objawy ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu stwierdzono zmniejszenie o 86% stężenia kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem CYP3A, np. budezonidu i triamcymolonu. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwretrowirusowego lub jako środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne z tymi glikokortykosteroidami, chyba że spodziewane korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub zmienić leczenie na glikokortykosteroid, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w razie odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas. | | | |
| Deksametazon | Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A, dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest razem z rytonawirem. | | | |
| Prednizolon | 20 | 200 co 12 h | ↑ 28% | ↑ 9% |
| Zaleca się dokładne monitorowanie działania leczniczego i działań niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się o 37 i 28% po, odpowiednio, 4 i 14 dniach podawania rytonawiru. | | | | |
| Terapia zastępcza hormonami tarczycy | | | | |
| Lewotyroksyna | Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. thyroid-stimulating hormone, TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem. | | | |
| NO: nie określono. 1. Na podstawie porównania grup równoległych. 2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprymem. | | | | |

Podczas jednoczesnego stosowania rytonawiru i dyzopiramidu, meksyletyny lub nefazadonu, notowano kardiologiczne i neurologiczne działania niepożądane. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Rytonawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, dlatego poza wymienionymi wyżej interakcjami należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego w wyniku wypierania jednocześnie stosowanych produktów leczniczych z miejsc wiązania z białkami.

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Ważne informacje dotyczące interakcji produktów leczniczych z rytonawirem stosowanym jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne znajdują się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H₂

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenie jednocześnie podawanych inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Badania interakcji wzmacnianych przez rytonawir inhibitorów proteazy (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wskazują, że jednoczesne podawanie omeprazolu lub ranitydyny nie zmienia znacząco skuteczności rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany ekspozycji (około 6-18%).

Po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje między produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. U pacjentów leczonych lewotyroksyną należy kontrolować stężenie tyreotropiny (TSH), przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U dużej liczby kobiet w ciąży (6100 żywych urodzeń); w przypadku 2800 żywych urodzeń narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze ciąży.

Dane te w dużym stopniu dotyczą stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w mniejszych dawkach, jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy inhibitorów proteazy. Te dane nie wykazują zwiększenia częstości wad wrodzonych w porównaniu z częstością obserwowaną w systemie monitorowania występowania wad wrodzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). PProdukt leczniczy Rytonawir Accord może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Dlatego w czasie leczenia należy stosować inną, skuteczną i bezpieczną metodę zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że rytonawir jest obecny w mleku ludzkim.

Nie ma informacji dotyczących wpływu rytonawiru na karmione piersią niemowlęta lub wpływu leku na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość (1) przeniesienia zakażenia HIV (u niemowląt bez zakażenia HIV), (2) rozwinięcia się oporności wirusa (u niemowląt z zakażeniem HIV) oraz (3) ciężkich działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia, kobiety będące nosicielkami HIV otrzymujące produkt Ritonavir Accord nie powinny karmić dzieci piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu rytonawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ rytonawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zawroty głowy są znanym działaniem niepożądanym rytonawiru, podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość ich wystąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne zależą od specyfiki jednocześnie stosowanego inhibitora proteazy. Informacje dotyczące działań niepożądanych znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Działania niepożądane notowane u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu.

Najczęściej występujące reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi dotyczyły przewodu pokarmowego (w tym biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha (w nadbrzuszu i w dolnej części brzucha), zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również jamy ustnej) oraz zmęczenie i (lub) osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zgłaszano następujące działania niepożądane o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i o możliwym lub prawdopodobnym związku ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanym częstości odnotowano w okresie po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu.

| Działania niepożądane notowane u dorosłych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu | | |
|--|-----------------|---|
| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działanie niepożądane |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Często | Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofików, małopłytkowość |
| | Niezbyt często | Zwiększenie liczby neutrofilów |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Często | Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy |
| | Rzadko | Anafilaksja |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często | Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, dna moczanowa, obrzęk i obrzęki obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi) |
| | Niezbyt często | Cukrzyca |
| | Rzadko | Hiperglikemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Zaburzenia smaku, parestezje jamy ustnej i obwodowe, ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa |
| | Często | Bezsennaść, lęk, splątanie, zaburzenia uwagi, omdlenie, drgawki |
| Zaburzenia oka | Często | Niewrażliwe widzenie |
| Zaburzenia serca | Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, w tym niedociśnienie ortostatyczne, ziębnięcie dłoni i stóp |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Zapalenie gardła, ból jamy ustnej i gardła, kaszel |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Ból brzucha (w nadbrzuszu i w dolnej części brzucha) nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami równowagi elektrolitowej), wymioty, niestrawność |
| | Często | Jadłowstręt, wzdęcia, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Często | Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT), zwiększenie stężenia bilirubiny (w tym żółtaczką) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowo-grudkowa) |
| | Często | Trądzik |
| | Rzadko | Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Ból stawów i ból pleców |
| | Często | Zapalenie mięśni, rabdomioliza, ból mięśni, miopatia i (lub) zwiększenie aktywności CK |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Zwiększone wydalanie moczu, zaburzenia czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny) |
| | Niezbyt często | Ostra niewydolność nerek |
| | Częstość nieznana | Kamica nerkowa |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Często | Krwotok miesięczkowy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry, odczucie gorąca |
| | Często | Gorączka, zmniejszenie masy ciała |
| Badania diagnostyczne | Często | Zwiększona aktywność amylazy, zmniejszone stężenie wolnej i całkowitej tyroksyny |
| | Niezbyt często | Zwiększone stężenie glukozy, zwiększone stężenie magnezu, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej |

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir w monoterapii lub razem z innymi lekami przeciwwirusowymi notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczkę.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku skojarzonego leczenia przeciwwirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Zgłaszano również zaburzenia autoimmunologiczne (takie jak choroba Gravesa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), ale czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia, obserwowano zapalenie trzustki. W niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje ryzyko podwyższenia stężenia triglicydów

i zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Ich częstość jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania rytonawiru u dzieci w wieku 2 lat i starszych jest podobny jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie dotyczące ostrego przedawkowania rytonawiru u ludzi jest ograniczone.

Jeden z pacjentów w ramach badania klinicznego przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1500 mg na dobę i zgłaszał parestezje, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Odnotowano również przypadek niewydolności nerek z eozynofilią.

Do obserwowanych u zwierząt (myszy i szczurów) objawów działania toksycznego należały zmniejszenie aktywności, ataksja, duszność i drżenia mięśniowe.

Postępowanie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania rytonawiru. Leczenie przedawkowania rytonawiru powinno obejmować ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na profil rozpuszczalności rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywnego. Ponieważ rytonawir podlega znacznemu metabolizmowi w wątrobie i w dużym stopniu wiąże się z białkami, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy.
kod ATC: J05A E03

Rytonawir stosowany jako lek wzmacniający właściwości farmakokinetyczne

Wzmocnienie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego

inhibitora metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu oraz wpływu tego inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu osiąga się na ogół stosując rytonawir w dawce od 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje dotyczące wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla jednocześnie podawanego inhibitora proteazy.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteaz asparaginowych HIV-1 i HIV-2, aktywnym po podaniu doustnym. Hamowanie proteazy HIV przez rytonawir uniemożliwia oddziaływanie enzymu na prekursor poliproteinowy *gag-pol*, co prowadzi do wytwarzania cząsteczek HIV o niedojrzałej strukturze, niezdolnych do zapoczątkowania kolejnego cyklu zakażenia. Rytonawir ma wybiórcze powinowactwo do proteazy HIV i małą aktywność hamującą wobec proteazy aspartylowej u człowieka.

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność wykazano w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Jednak ze względu na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako leku wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym jego zastosowaniem w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

W randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna w dawce 400 mg raz na dobę) oceniano odstęp QTcF u 45 zdrowych dorosłych wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu z placebo wynosiła 5,5 (7,6) dla dawki rytonawiru 400 mg dwa razy na dobę. Stężenie rytonawiru w 3. dniu było około 1,5 raza większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie wystąpiło zwiększenie QTcF ≥ 60 ms wobec wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną klinicznie wartość progową 500 ms.

U osób otrzymujących rytonawir odnotowano w 3. dniu tego samego badania niewielkie wydłużenie odstępu PR. Średnia zmiana wartości początkowych odstępu PR wynosiła od 11,0 do 24,0 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 252 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Oporność

W warunkach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie aktywności przeciwretrowirusowej rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Do oporności na rytonawir może również przyczyniać się kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90). Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne inhibitory proteazy może zmniejszać się w wyniku oporności krzyżowej. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego innych inhibitorów proteazy lub oficjalnymi aktualizowanymi materiałami informującymi o mutacjach proteazy związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na te leki.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Wpływ rytonawiru (w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby, takie jak liczba komórek CD4 i miano wirusowego RNA, oceniano w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze były poniższe badania.

Stosowanie u dorosłych

Zakończone w 1996 roku kontrolowane badanie, w którym rytonawir stosowano jako lek wspomagający u zakażonych HIV-1 pacjentów intensywnie leczonych wcześniej analogami nukleozydów, z początkową liczbą komórek CD4 $\leq 100/\mu\text{l}$, wykazało zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS. Po 16 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV wobec wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu z $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, dydanozyna i zalcytabina.

W zakończonym w 1996 roku badaniu z udziałem pacjentów z mniej zaawansowanym zakażeniem HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nieotrzymujących wcześniej leków przeciwretrowirusowych, rytonawir w skojarzeniu z zydowudyną lub w monoterapii zmniejszył miano wirusa w osoczu i zwiększył liczbę komórek CD4. Po 48 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV wobec wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu z $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość dalszego leczenia rytonawirem należy oceniać na podstawie miana wirusa, gdyż możliwe jest powstanie oporności, jak opisano w punkcie 4.1.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W zakończonym w 1998 roku otwartym badaniu klinicznym u zakażonych HIV dzieci w stabilnym stanie klinicznym, po 48 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną różnicę ($p=0,03$) w oznaczalnych poziomach RNA na korzyść terapii trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W zakończonym w 2003 roku badaniu rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin razem z zydowudyną w dawce 160 mg/m² pc. co 8 godzin i lamiwudyną w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin sytosowano u 50 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 4 tygodni do 2 lat, które nie były leczone wcześniej inhibitorem proteazy i lamiwudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów nastąpiło zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W zakończonym w 2000 roku badaniu, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1 i nieleczonych wcześniej ani PI, ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że w 48. tygodniu u 50% i 57% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 350 i 450 mg/m² pc. obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu do ≤ 400 kopii/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt leczniczy zawierający rytonawir do stosowania parenteralnego, dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i bezwzględnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Kumulacja rytonawiru po podaniu wielokrotnym jest nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może na skutek indukcji enzymu, ale wydają się stabilizować przed upływem 2 tygodni. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio mniej niż 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne obserwowane podczas stosowania różnych schematów dawkowania samego rytonawiru przedstawiono w poniższej tabeli. Stężenie rytonawiru w osoczu po podaniu po

posiłku rytonawiru w pojedynczej dawce 100 mg w postaci tabletki oraz miękkiej żelatynowej kapsułki było podobne.

| Schemat dawkowania rytonawiru | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 100 mg raz na dobę | 100 mg dwa razy na dobę ¹ | 200 mg raz na dobę | 200 mg dwa razy na dobę | 600 mg dwa razy na dobę |
| C _{max} (µg/ml) | 0,84 ± 0,39 | 0,89 | 3,4 ± 1,3 | 4,5 ± 1,3 | 11,2 ± 3,6 |
| C _{min} (µg/ml) | 0,08 ± 0,04 | 0,22 | 0,16 ± 0,10 | 0,6 ± 0,2 | 3,7 ± 2,6 |
| AUC _{12 lub 24} (µg·h/ml) | 6,6 ± 2,4 | 6,2 | 20,0 ± 5,6 | 21,92 ± 6,48 | 77,5 ± 31,5 |
| t _{1/2} (h) | ~5 | ~5 | ~4 | ~8 | ~3 do 5 |
| Cl/F (L/h) | 17,2 ± 6,6 | 16,1 | 10,8 ± 3,1 | 10,0 ± 3,2 | 8,8 ± 3,2 |

¹ Wartości wyrażone jako średnie geometryczne. Uwaga: we wszystkich wymienionych schematach dawkowania rytonawir podawano po posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność rytonawiru w tabletkach powlekanych. Podanie rytonawiru w tabletkach powlekanych w pojedynczej dawce 100 mg z posiłkiem o zawartości tłuszczu umiarkowanej (857 kcal, z czego 31% pochodzących z tłuszczu) lub dużej (907 kcal, z czego 52% pochodzących z tłuszczu) wiązało się ze średnim zmniejszeniem wartości AUC i C_{max} o 20-23%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (VB/F) rytonawiru po podaniu pojedynczej dawki 600 mg wynosi w przybliżeniu 20-40 l. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98-99% i wartość ta jest stała w zakresie stężeń 1,0-100 µg/ml. Rytonawir wiąże się z porównywalnym powinowactwem z ludzką kwaśną alfa-1-glikoproteina i z albuminą ludzkiej surowicy.

Badania dystrybucji tkankowej u szczurów z zastosowaniem rytonawiru znakowanego ¹⁴C wykazały największe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Oznaczony w węzłach chłonnych szczurów stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia o wartości około 1 w osoczu wskazuje, że rytonawir przenika do tkanki limfatycznej. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, głównie przez izoenzymy CYP3A i w mniejszym stopniu CYP2D6.

Badania na zwierzętach oraz doświadczenia in vitro z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że rytonawir jest głównie metabolizowany przez utlenianie. U ludzi zidentyfikowano cztery metabolity rytonawiru. Głównym metabolitem powstającym w wyniku utleniania jest izopropylotiazol (M-2). Ma on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego, ale AUC metabolitu M-2 stanowiło około 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano, że rytonawir w małych dawkach ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (i innych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4), a inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że eliminacja rytonawiru odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego leku. W badaniach tych nie wykazano, aby główną drogą eliminacji rytonawiru było wydalanie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic między wartościami AUC lub C_{max} u mężczyzn i kobiet. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi a masą ciała lub

beztłuszczową masą ciała. Stężenie rytonawiru w osoczu pacjentów w wieku 50-70 lat otrzymujących 100 mg rytonawiru razem z lopinawirem lub większe dawki bez innych inhibitorów proteazy jest podobne do obserwowanego u młodszych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu dawki wielokrotnej zdrowym ochotnikom (500 mg dwa razy na dobę) i osobom z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg Childa-Pugha, 400 mg dwa razy na dobę) ekspozycja na rytonawir po normalizacji dawki nie różniła się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak ze względu na nieistotny klirens nerkowy rytonawiru nie jest oczekiwane zmniejszenie całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku powyżej 2 lat otrzymujących dawki od 250 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru uzyskiwane po podaniu pacjentom pediatrycznym dawek od 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. Klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był w grupach otrzymujących różne dawki około 1,5 do 1,7 raza szybszy u pacjentów w wieku powyżej 2 lat niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku poniżej 2 lat otrzymujących dawki od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były w dużym stopniu zmienne i nieco mniejsze niż uzyskane u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. Klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) w grupach otrzymujących różne dawki zmniejszał się z wiekiem, z medianą 9,0 l/h/m² u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych przeprowadzone na zwierzętach umożliwiły określenie narządów docelowych dla leku. Są nimi: wątroba, siatkówka, tarczyca i nerki. Zmiany w wątrobie obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe oraz układ fagocytarny i towarzyszyły im zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Rozrost nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelium, RPE) i zwyrodnienie siatkówki obserwowano we wszystkich badaniach z zastosowaniem rytonawiru u gryzoni, ale nie stwierdzono ich u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednak badania kliniczne nie dowiodły wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany dotyczące tarczycy ustępowały po odstawieniu rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie wykazały klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach, w tym zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz, co, jak się sądzi, można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto w badaniach klinicznych nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości dotyczących nerek.

Obserwowany u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienia w kostnieniu oraz zmiany trzewne, w tym opóźnione zstąpienie jąder) występował głównie po podaniu dawek toksycznych dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował po podaniu dawek toksycznych dla matek.

Nie stwierdzono, aby rytonawir miał działanie mutagenne lub uszkodzające chromosomy w szeregu

badan *in vitro* i *in vivo*, takich jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames na *S. typhimurium* i *Escherichia coli*, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojąderkowy w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Długotrwałe badania rakotwórczości rytonawiru na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, ale uważane za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kopowidon (K-25,2-30,8)

Sorbitanu laurynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Sodu stearylofumaran

Otoczka Opadry White 20C58634:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Makrogol 3350

Hydroksypropyloceluloza

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 24 miesiące

Butelka: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 120 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ritonawir Accord, 100 mg, tabletki powlekane są dostępne w butelkach z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci w tekturowym pudełku oraz w blisterach z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Butelka HDPE: 30, 90 i 120 tabletek.

Blister perforowany, jednodawkowy: 30 x 1, 90 x 1 i 120 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23931

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.04.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.03.2024