

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше с прах за перорална суспензия съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бежов/бледо жълт до жълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ритонавир е показан като фармакокинетичен енхансер на едновременно прилагани протеазни инхибитори като част от антиретровирусна комбинирана терапия при пациенти, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус 1 (HIV-1) (възрастни и деца на възраст на и над 2 години) (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ритонавир трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори, трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта (КХП) на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

Възрастни

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Лопинавир едновременно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно. Типранавир заедно с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти.

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте КХП за дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно при пациенти, които са приемали АРТ.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

Деца и юноши

Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозиране се отнесете към КХП на други протеазни инхибитори, одобрени за едновременно приложение с ритонавир.

Вижте раздел „Начин на приложение” по-долу и точка 6.6 за подробности относно приготвянето на дозите.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо коригиране на дозата на ритонавир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб, той може да бъде подходящ при внимателна употреба, като фармакокинетичен енхансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага едновременно. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс на ритонавир.

Чернодробно увреждане

Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен енхансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на едновременно прилаганите протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир, като фармакокинетичен енхансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва едновременно. При тази популация пациенти, за специфични препоръки при дозиране, трябва да се прегледа КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Norvir при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Norvir прах за перорална суспензия се прилага перорално, посипан върху мека храна (ябълково пюре или ванилов пудинг) или смесен с течност (вода, шоколадово мляко или мляко за кърмачета). За подробности относно приготвянето и приложението на Norvir прах за перорална суспензия вижте точка 6.6. Всяко смесване различно от препоръките е отговорност на медицинския специалист или потребителя.

Norvir прах за перорална суспензия трябва да се приема с храна. Горчивият вкус след приемане на Norvir прах за перорална суспензия може да се намали, ако веднага след приложението на дозата се вземе фъстъчено масло, шоколадов лешников крем или сироп от касис.

Предписаната доза Norvir прах за перорална суспензия може да се прилага през сонда за хранене след смесване с вода, както е описано в точка 6.6. При приложението на лекарството да се спазват указанията за сондата за хранене.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Ритонавир не трябва да се прилага като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6- медираната биотрансформация. Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата (вж. точка 5.1). Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир и освен когато не се известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на едновременно приложения лекарствен продукт, което води до повишена експозиция на едновременно приложия лекарствен продукт и риск от клинично значими нежелани ефекти.

Лекарствен продукт Клас	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
Повишени или понижени нива на съпътстващи лекарствени продукти		
α ₁ -адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Петидин, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации на норпетидин и пропоксифен. Във връзка с това повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антистенокардни	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Противотуморни средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).

Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин. Във връзка с това повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антибиотик	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина и ритонавир.
Анти-подагрозни	Колхицин	Вероятност от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бърбременно и/или чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващо приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.
Липидомодифициращи средства		
HMG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Инхибитор на микрозомния триглицерид трансфериращ протеин (МТТР)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5).
	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава рискът от свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5).
Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално приложен мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално приложен мидазолам и триазолам. Във връзка с това повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (За предупреждение за парентералното приложение на мидазолам вж. точка 4.5).
Понижено ниво на лекарствения продукт ритонавир		
Билкови продукти	Жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>), поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори. Трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид КХП за съответния протеазен инхибитор.

Ритонавир не води до излекуване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получаващи ритонавир или друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията. Следователно, пациентите трябва да останат под строго клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на заболяванията, свързани с HIV.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Пациенти с хронична диария или малабсорбция

Ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани

лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

Хемофилия

Има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, които проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с Norvir трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Синдром на възпаление при имунно възстановяване

При пациенти, инфектирани с HIV с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ) може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или окал микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно възстановяване се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване

Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.2). Пациентите с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно заболяване

Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс на ритонавир (вж. също точка 4.2).

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил fumarat (DF) (вж. точка 4.8).

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), съобщавани са случаи на остеонекроза при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Удължаване на PR-интервала

Доказано е, че ритонавир причинява умерено безсимптомно удължаване на PR интервала при някои здрави възрастни индивиди. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атриовентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и съществуващи отклонения в проводната системата или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR интервала (като верапамил или атазанавир). Ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Взаимодействия с други лекарствени продукти

HIV-протеазни инхибитори, едновременно прилагани с ритонавир

Профилите на взаимодействие на HIV-протеазните инхибитори, едновременно прилагани с ниска доза ритонавир, зависят от конкретния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

За описание на механизмите и потенциалните механизми, допринасящи за профила на взаимодействие на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, прегледайте и КХП за конкретния усилен протеазен инхибитор.

Типранавир

Едновременното приложение на типранавир с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с летален изход. Препоръчително е допълнително проследяване при пациенти със съпътстваща хронична хепатит В или С инфекция, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир, по-ниски от 200 mg два пъти дневно, не трябва да се прилагат, тъй като могат да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

Фозампренавир

Не е клинично оценявано едновременно приложение на фозампренавир с ритонавир в дози, по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

Атазанавир

Не е клинично оценявано едновременното приложение на атазанавир с ритонавир в дози, по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В

този случай е оправдано провеждането на внимателно клинично наблюдение. За повече информация вижте КХП за атазанавир.

Други не-антиретровирусни лекарствени продукти, едновременно прилагани с ритонавир

Ако ритонавир се използва като антиретровирусно средство, трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор, трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали информацията по-долу е приложима, трябва да се има предвид КХП, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

PDE5 инхибитори

При назначаването на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир, трябва да се подхожда с особено внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до свързани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5). Съпътстващата употреба на аванафил или варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на силденафил с ритонавир е противопоказана при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3).

HMG-CoA редуктазни инхибитори

HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от CYP3A по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва едновременно приложение на ритонавир със симвастатин или ловастатин поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва едновременно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от CYP3A, също трябва внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозите. Въпреки че елиминирането на розувастатин не зависи от CYP3A, съобщава се за повишаване на експозицията на розувастатин при едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използват с ритонавир, приложен за усилване на фармакокинетичния ефект или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или розувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор, се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

Колхицин

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A като ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Дигоксин

Особено внимание се изисква при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалее с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по-постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира

въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

Етинил естадиол

Когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва едновременно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени профила на маточно кървене.

Глюкокортикоиди

Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (вж. точка 4.5).

Тразодон

Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на CYP3A4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с единична доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

Ривароксабан

Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

Риоцигуат

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на риоцигуат (вж. точка 4.5).

Ворапаксар

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на ворапаксар (вж. точка 4.5).

Бедаквилин

Силни инхибитори на CYP3A4, като протеазните инхибитори, могат да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансaminaзите (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП на бедаквилин).

Деламанид

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на CYP3A (ритонавир) може да повиши експозицията на метаболита на деламанид, което е свързано с удължаване на QTc - интервала. Следователно, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП за деламанид).

Лекарствена грешка

Трябва да се обърне специално внимание на точното изчисляване на дозата ритонавир, предписаната последователност на лекарствата, информацията за отпускане и указанията за дозировката, за да се сведе до минимум рискът от лекарствени грешки и недостатъчна доза. Това е особено важно при кърмачета и малки деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира оксидирането в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното приложение на ритонавир и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (напр. алпразолам) инхибиторните ефекти на ритонавир върху CYP3A4 могат да намалее с времето. Ритонавир има голям афинитет също към Р-гликопротеина и може да инхибира този транспортьор. Инхибиращият ефект на ритонавир (с или без други протеазни инхибитори) върху активността на Р-гр може да намалее с времето (напр. дигоксин и фексофенадин - вж. таблицата „Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти” по-долу). Ритонавир може да индуцира глюкуронидацията и оксидацията от CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енансер също се съдържа в КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Лекарствени продукти, повлияващи нивата на ритонавир

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат намалени при едновременна употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на метаболизиращите лекарствения продукт ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, жълтият кантарион трябва да се спре и ако е възможно да се проверят нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. фенитоин и рифампицин). Тези взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазните инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C _{mi} _n
Атазанавир	300 на 24 часа	100 на 24 часа	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 пъти
			Атазанавир ¹	↑ 2 пъти	↑ 3-7 пъти

	Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация лекарите трябва да се отнесат към КХП на атазанавир.				
Дарунавир	600, еднократно	100 на 12 часа	Дарунавир	↑ 14 пъти	
	Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на СУР3А. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация се отнесете към КХП на дарунавир.				
Фозампренавир	700 на 12 часа	100 на 12 часа	Ампренавир	↑ 2,4 пъти	↑ 11 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на СУР3А4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация лекарите трябва да се отнесат към КХП на фозампренавир.				
Индинавир	800 на 12 часа	100 на 12 часа	Индинавир ²	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от медираното от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 на 12 часа	100 на 12 часа	Нелфинавир	↑ 20 до 39%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от медираното от ритонавир фармакокинетично усилване.				
Типранавир	500 на 12 часа	200 на 12 часа	Типранавир	↑ 11 пъти	↑ 29 пъти
			Ритонавир	↓ 40%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на инхибиране на СУР3А. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация лекарите трябва да се отнесат към КХП на типранавир.				

НО: Неопределен.

1. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 400 mg атазанавир веднъж дневно самостоятелно.
2. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазните инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NOR VIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C _{min}
Маравирук	100 на 12 часа	100 на 12 часа	Маравирук	↑161%	↑28%
Ритонавир увеличава серумните нива на маравирук вследствие на инхибиране на CYP3A. За повишаване на експозицията на маравирук той може да бъде прилаган с ритонавир. За повече информация се отнесете към КХП на маравирук.					
Ралтегравир	400 единична	100 на 12 часа	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до незначително понижаване в нивата на ралтегравир.					

Ефекти на ритонавир върху едновременно прилагани не-антиретровирусни лекарствени продукти

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C _{max} на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Алфа₁-адренорецепторен антагонист				
Алфузозин	Има вероятност едновременното приложение с ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Амфетаминови производни				
Амфетамин	Има вероятност ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, да инхибира CYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			

Аналгетици				
Бупренорфин	16 на24 часа	100 на12 часа	↑ 57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
Глюкуронидни метаболити			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени при популация пациенти с толерантност към опиати. Следователно, може да не се окаже необходимо коригирането на дозата на бупренорфин или на ритонавир, когато се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			
Петидин, пропоксифен	Има вероятност едновременното приложение с ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на норпетидин и пропоксифен и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (включително респираторна депресия) при едновременнo приложение на фентанил с ритонавир.			
Метадон ¹	5, единична доза	500 на12 часа	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронидация може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронидация от едновременно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Антистенокардни				
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат. Съпътстващото приложение с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3)			
Антиаритмици				
Амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин	Има вероятност едновременното приложение с ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропафенон и хинидин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Дигоксин	0,5 единична i.v. доза	300 на 12 часа, 3 дни	↑ 80%	НО
	0,4 единична перорална доза	200 на 12 часа, 13 дни	↑ 22%	↔

	Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медираното от Р-гликопротеин изтичане на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир, могат да намалееят с времето, тъй като се развива индуциране (вж. точка 4.4).			
Антиастматици				
Теофилин ¹	3 mg/kg на8 часа	500 на12 часа	↓ 43%	↓ 32%
	Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.			
Противоракови средства и киназни инхибитори				
Афатиниб	20 mg, единична доза	200 на 12 часа, 1 час преди	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, единична доза	200 на 12 часа, едновременно	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, единична доза	200 на 12 часа, 6 часа след	↑ 11%	↑ 5%
	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на BCRP и P-гр от ритонавир. Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на приложение на ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на афатиниб с ритонавир (вж. КХП за афатиниб). Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.			
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Едновременното приложение на абемациклиб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте КХП за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.			
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което води до риск за сериозни нежелани събития, включително гърч. Едновременното приложение на ритонавир с апалутамид не е препоръчително.			
Церитиниб	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-гр от ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на церитиниб с ритонавир. Вижте КХП за церитиниб за корекция на препоръчителната дозировка. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с церитиниб.			
Дазатиниб, нилотиниб, Винкристин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно приложение с ритонавир, в резултат на което вероятността за повишена честота на нежеланите събития нараства.			

Енкорafenib	Серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което може да повиши риска от токсичност, включително риск от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорafenib и ритонавир трябва да се избягва. Ако се приеме, че ползата превишава риска и трябва да се използва ритонавир, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.			
Фостаматиниб	Едновременното приложение на фостаматиниб с ритонавир може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония, диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на дозата при поява на такива събития.			
Ибрутиниб	Серумните концентрации на ибрутиниб може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от токсичност, включително риск от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и ритонавир. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва ритонавир, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.			
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Съпътстващата употреба на нератиниб с ритонавир е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).			
Венетоклак	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклак). При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклак, намалете дозата венетоклак до поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклак относно указанията за дозиране).			
Антикоагуланти				
Дабигатран етексилат Едоксабан	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на P-gp от ритонавир. Трябва да се обмисли клинично проследяване и/или намаляване на дозата на директно действащите перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC), когато DOAC, който се транспортира от P-gp, но не се метаболизира чрез CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с ритонавир.			
Ривароксабан	10, единична доза	600 на12 часа	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Ворапаксар	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир. Не се препоръчва едновременното приложение на ворапаксар с ритонавир (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП за ворапаксар).			
Варфарин	5, единична доза	400 на12 часа		

S- Варфарин			↑ 9%	↓ 9%
R- Варфарин			↓ 33%	↔
	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин могат да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследят антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Антиконвулсанти				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага едновременно с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти.			
Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронидацията, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			
Антидепресанти				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Има вероятност ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100, единична перорална доза	500 на 12 часа	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C _{max} на 2-хидрокси метаболита се намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, единична доза	200 на 12 часа	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременно приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага едновременно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
Анти-подагрозни лекарства				

Колхицин	При едновременно приложение с ритонавир се очаква повишение на концентрацията на колхицин. Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане, лекувани с колхицин и ритонавир (СУРЗА4 и Р-gp-инхибиция) (вж. точки 4.3 и 4.4). Направете справка с КХП за колхицин.			
Антихистамини				
Астемизол, терфенадин	Има вероятност едновременното приложение с ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова то е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Фексофенадин	Когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, ритонавир може да измени медираното от Р-гликопротеин изтичане на фексофенадин, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин могат да намалееят с времето, тъй като се проявява индуциране.			
Лоратадин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира СУРЗА и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Противоинфекционни средства				
Фузидова киселина	Има вероятност едновременното приложение с ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации както на фузидовата киселина, така и на ритонавир, и затова то е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Рифабутин ¹ Метаболит 25- <i>O</i> -дезацетил рифабутин	150 дневно	500 на12 часа,	↑ 4-пъти ↑ 38-пъти	↑ 2,5-пъти ↑ 16-пъти
	Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид КХП на протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.			
Рифампицин	Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничени данни сочат, че когато високи дози ритонавир (600 mg два пъти дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицин (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавир при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.			
Вориконазол	200 на12 часа	100 на12 часа	↓ 39%	↓ 24%
	Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер, трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.			

Атоваквон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира глюкуронидацията и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атоваквон. Когато атоваквон се прилага едновременно с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти.			
Бедаквилин	Липсва проучване на взаимодействията само с ритонавир. В едно проучване на взаимодействията с единична доза бедаквилин и множество дози лопинавир/ритонавир AUC на бедаквилин се повишава с 22%. Това повишение вероятно се дължи на ритонавир, като може да се наблюдава по-изразен ефект при продължително едновременно приложение. Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, едновременното приложение трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансaminaзите (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП на бедаквилин).			
Кларитромицин	500 на 12 часа,	200 на 8 часа	↑ 77%	↓ 31%
Метаболит 14-ОН кларитромицин			↓ 100%	↓ 99%
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min дозата трябва да се намали със 75%.			
Деламанид	Няма проучване за взаимодействието само с ритонавир. При едно проучване за лекарствени взаимодействия със здрави доброволци на деламанид 100 mg два пъти дневно и лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно за 14 дни експозицията на метаболита на деламанид, DM-6705, е била повишена с 30%. Поради риск от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходима, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП за деламанид).			
Еритромицин, итраконазол	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол. Когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти.			

Кетоконазол	200 дневно	500 на 12 часа	↑ 3,4-пъти	↑ 55%
	Ритонавир инхибира CYP3A-медиацията на метаболизъм на кетоконазол. Поради повишена честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции трябва да се има предвид намаляване на дозата кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Сулфаметоксазол/Триметоприм ²	800/160, единична доза		500 на 12 часа	↓ 20% / ↑ 20%
	При едновременно лечение с ритонавир не се налага промяна на дозата на сулфаметоксазол/триметоприм.			
Антипсихотици/Невролептици				
Клозапин, пимозид	Възможно е едновременното приложение на ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на клозапин или пимозид и затова то е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
Халоперидол, рисперидон, тиоридазин	Възможно е ритонавир, дозиран като като антиретровирусно средство, да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рисперидон и тиоридазин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти.			
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на луразидон да се повишат. Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3)			
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат. Съпътстващото приложение на ритонавир и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи (вж. точка 4.3).			
β₂ – агонисти (дългодействащи)				
Салметерол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметерол. Следователно едновременната употреба не се препоръчва.			
Калциеви антагонисти				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти.			
Ендотелинови антагонисти				
Бозентан	Едновременното приложение на бозентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C _{макс}) в стационарно състояние и площта под кривата (AUC) на бозентан			
Риоцигуат	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от ритонавир. Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с ритонавир (вж. точка 4.4 и КХП за риоцигуат).			
Ерготаминови производни				

Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Възможно е едновременното приложение на ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет				
Цизаприд	Възможно е едновременното приложение на ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
НСV директно действащи антивирусни средства				
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от ритонавир. Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и ритонавир не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.			
НСV протеазни инхибитори				
Симепревир	200 веднъж дневно	100 на 12 часа	↑ 7.2-пъти	↑ 4.7-пъти
	Ритонавир повишава плазмената концентрация на симепревир като резултат от инхибиране на CYP3A4. Едновременното приложение на ритонавир със симепревир не се препоръчва.			
HMG Co-A редуктазни инхибитори				
Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	Очаква се HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от метаболизма на CYP3A, като ловастатин и симвастатин, да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Въпреки че елиминирането на росувастатин не зависи от CYP3A, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A метаболизма. Когато се използват с ритонавир, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антивирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчват правастатин или флувастатин.			
Хормонални контрацептиви				
Етинил естрадиол	50 µg единична доза	500 на 12 часа	↓ 40%	↓ 32%

	Поради редуция на концентрациите на етинил естрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при едновременна употреба с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавир да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол-съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).			
Имуносупресори				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, такролимус или еверолимус. Когато тези лекарствени продукти се прилагат съпътстващо с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Липидомодифициращи средства				
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A4 от ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид. Съпътстващата употреба на ритонавир с ломитапид е противопоказана (вж. КХП за ломитапид) (вж. точка 4.3).			
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)				
Аванафил	50, единична доза	600 на 12 часа	↑ 13-пъти	↑ 2,4-пъти
	Едновременната употреба на аванафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).			
Силденафил	100, единична доза	500 на 12 часа	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти
	Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Едновременното приложение на силденафил с ритонавир е противопоказано Левотироксин при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).			
Тадалафил	20, единична доза	200 на 12 часа	↑ 124%	↔
	Едновременната употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с внимание в намалени дози от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4). При едновременна употреба на тадалафил с ритонавир при пациенти с пулмонална артериална хипертония вижте КХП за тадалафил.			
Варденафил	5, единична доза	600 на 12 часа	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти

	Едновременната употреба на варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).			
Седативи/хипнотици				
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално и парентерално приложен мидазол	Възможно е едновременното приложение на ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3). Мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното му приложение с ритонавир може да причини силно повишаване на концентрацията на този бензодиазепин. Не е провеждано проучване за лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на ритонавир с бензодиазепини. Въз основа на данни от други CYP3A4 инхибитори, се очаква плазмената концентрация на мидазолам да бъде значително по-висока, когато мидазолам се прилага перорално. По тази причина, ритонавир не трябва да се прилага едновременно с перорално прилаган мидазолам (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на ритонавир и парентерално приложен мидазолам е необходимо повишено внимание. Данните от едновременното приложение на парантерален мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолам. В случай, че ритонавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да бъде направено в интензивно отделение или при подобни условия, което да осигури пряко клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължителна седация. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от единична доза мидазолам.			
Триазолам	0,125 единична доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑87%
	Възможно е едновременното приложение на ритонавир да доведе до повишени плазмени концентрации на триазолам и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			

Петидин	50 перорална единична доза	500 на12 часа	↓ 62%	↓59%
Метаболит норпетидин			↑ 47%	↑87%
	Употребата на петидин и ритонавир е противопоказана поради повишените концентрации на метаболита норпетидин, който има и аналгетична и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин могат да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.			
Алпразолам	1, единична доза	200 на12 часа, 2 дни	↑2,5 пъти	↔
		500 на12 часа, 10 дни	↓ 12%	↓ 16%
	След започване на ритонавир се инхибира метболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10-дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти.			
Сънотворни				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
Прекратяване на тютюнопушенето				
Бупропион	150	100 на12 часа	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 на12 часа	↓ 66%	↓ 62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното приложение на бупропион с многократно прилаган ритонавир се очаква понижаване нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчителната дозировка бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие с бупропион при краткосрочното приложение на ниски дози ритонавир (200 mg два пъти дневно за два дни), което предполага , че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно приложение с ритонавир.			

Стероиди	
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон	При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон пропионат, са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолови нива са понижени с 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизиращи от CYP3A, напр. будезонид и триамцинолон. Следователно не се препоръчва съпътстващото приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, и тези глюкокортикоиди, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системните ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, в случай на спиране на глюкокортикоидите, може да е необходим по-продължителен период на прогресивно намаляване на дозата.
Дексаметазон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага едновременно с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.
Преднизолон	20 200 на 12 часа ↑ 28% ↑ 9%
	Когато преднизолон се прилага едновременно с ритонавир, се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежеланите ефекти. AUC на метаболита преднизолон се повишава съответно с 37 и 28% след 4 и 14 дни ритонавир.
Заместителната терапия с тиреоидни хормони	
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир. Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с ритонавир.
	НО: неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи 2. Сулфаметоксазол е прилаган едновременно с триметоприм.

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазодон, се съобщават сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, трябва да се има предвид, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект поради изместване от местата за свързване с протеините на едновременно прилагани лекарствени продукти, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини.

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа също и в КХП на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

Инхибитори на протонната помпа и H₂-рецепторни антагонисти

Инхибиторите на протонната помпа и H₂-рецепторните антагонисти (напр. омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно прилаганите протеазни

инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям брой бременни жени (6 100 живи раждания) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; от тях, 2 800 са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно за експозиция, когато ритонавир е използван в комбинирана терапия и не в терапевтични, а в по-ниски дози като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори. Тези данни не показват повишаване на честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Norvir може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с перорални контрацептиви (OCs). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Има публикувани ограничени данни, които показват, че ритонавир се открива в кърмата.

Няма информация за ефекта на ритонавир върху кърмачето или за ефекта на лекарствения продукт върху продукцията на кърма. Поради вероятността за (1) HIV трансмисия (при HIV-отрицателни деца), (2) развитие на вирусна резистентност (при HIV-положителни деца) и (3) сериозни нежелани реакции при кърмачето, жени, живеещи с HIV не трябва да кърмят, ако употребяват Norvir.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на ритонавир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритонавир върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяността е известен нежелан ефект, който трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, зависят от съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции се отнесе към КХП на съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства, са били

гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (в горните и долните отдели), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщени са следните нежелани реакции с умерен до тежък интензитет с възможна до вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота нежеланите ефекти са представени по реда на намаляваща тежест: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията, отбелязани с неизвестна честота, са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечести	Повишени неутрофили
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и оток на лицето.
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замайване, периферна невропатия
	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост, нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (в горните и долните отдели), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия
	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит (включително повишени AST, ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен)
	Чести	Акне
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия и болки в гърба
	Чести	Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена СРК
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
	С неизвестна честота	Нефролитиаза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Чести	Треска, загуба на тегло
Изследвания	Чести	Повишена амилаза, намалени свободен и общ тироксин
	Нечести	Повишена глюкоза, повишен магнезий, повишена алкална фосфатаза

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти, възниква покачване на чернодробните трансаминази повече от пет пъти над нормата, клинично проявен хепатит и жълтеница.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на поява много варира, те може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван летален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване могат да са изложени на риск от повишение на триглицеридите и панкреатит (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на Norvir при деца на възраст на и над 2 години е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1 500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове), включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Лечение

Специфичен антидот при предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир едва ли би могъл да бъде отстранен в значима степен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусен лекарствен продукт за системна употреба, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на СУР3А-медириания метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор се постига най-често с дози ритонавир от 100 mg до 200 mg дневно и то зависи от едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично частици HIV с незряла морфология, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор вижте точка 4.5 и се отнесете към КХП на съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

Ритонавир е първият протеазен инхибитор (одобрен през 1996 г.), за който е доказана ефикасност в проучване с клинични крайни точки. Освен това, поради инхибиторните свойства на ритонавир по отношение на метаболизма, неговата употреба като фармакокинетичен енансер на други протеазни инхибитори е преобладаващото приложение на ритонавир в клиничната практика (вж. точка 4.2).

Влияние върху електрокардиограмата

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, кръстосано плацебо-контролирано проучване и с активна контрола (моксифлоксацин 400 mg един път на ден) при 45 здрави възрастни с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Максималната средна разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF в сравнение с плацебо е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден в стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF ≥ 60 msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ритонавир. Средните промени на PR-интервала в сравнение с изходното ниво са в границите от 11,0 msec до 24,0 msec в 12-часовия интервал след приложение на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Резистентност

Резистентни към ритонавир изолати от HIV-1 са селектирани *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир се свързва основно с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Натрупването на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71 и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир.

Като цяло, с натрупването на мутации, свързани с реизстентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид КХП на другите протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

Клинични фармакодинамични данни

Първоначално ритонавир е разработен и одобрен с максимална дневна доза 1 200 mg дневно като самостоятелно антиретровирусно средство. Настоящите насоки за лечение препоръчват употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори при по-ниски дневни дози и най-често се използва в дози от 100 до 200 mg на ден. В КХП на едновременно прилаганите протеазни инхибитори е описано клиничното разработване на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

Педиатрична популация

В едно открито клинично проучване, завършило през 1998 г., при инфектирани с HIV клинично стабилни деца се установява значителна разлика ($p = 0,03$) в нивата на измерима РНК в полза на тройната терапевтична схема (ритонавир, зидовудин и ламивудин) след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003 г., 50 деца, инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин, на възраст от 4 седмици до 2 години получават ритонавир 350 или 450 mg/m² на всеки 12 часа, прилаган едновременно със зидовудин 160 mg/m² на всеки 8 часа и ламивудин 4 mg/kg на всеки 12 часа. При *intent to treat* анализите 72% и 36% от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с ≤ 400 копия/ml съответно на седмица 16 и 104. Отговорът е подобен и за двете схеми на дозиране и при пациентите от всички възрастови групи.

При проучване, завършило през 2000 г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламивудин и/или ставудин, са приемали ритонавир 350 или 450 mg/m² на всеки 12 часа едновременно с ламивудин и ставудин. При *intent to treat* анализите 50% и 57% от пациентите от групите на лечение съответно с 350 и 450 mg/m² са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с ≤ 400 копия/ml на седмица 48.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена степента на неговата абсорбция и абсолютната бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични схеми е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци след прием на храна. След прием на многократни дози кумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата увеличение на видимия клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда към края на втората седмица настъпва стабилизиране. При увеличаване на дозата времето за достигане на максималната концентрация (T_{max}) остава постоянно – приблизително 4 часа. Бъбречният клирънс е средно под 0,1 l/h и е относително постоянен в тези дозови граници.

Фармакокинетичните параметри, наблюдавани при различните схеми на дозиране на ритонавир при самостоятелно приложение, са показани в таблицата по-долу.

Режим на дозиране на ритонавир				
	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно ¹	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC ₁₂ или ²⁴ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Стойности, изразени като геометрични средни. Забележка: ритонавир е приеман след хранене при всички посочени схеми.

Фармакокинетичното взаимодействие между ритонавир и индинавир е оценено при 5 групи здрави възрастни доброволци в рандомизирано, открито проучване с многократни дози. В стационарно състояние ритонавир е повишил плазмените концентрации на индинавир, като площта под кривата концентрация-време (AUC) се е повишила до 475%, а максималната концентрация (C_{max}) до 110%.

В кръстосано проучване с единична доза за оценка на фармакокинетичното взаимодействие между ритонавир и саквинавир при здрави доброволци в 6 групи, едновременното приложение на ритонавир и саквинавир е довело до над 50-кратно увеличение на AUC и 22-кратно увеличение на C_{max} на саквинавир.

Ефекти на храната върху пероралната абсорбция

Приложението на единична доза от 100 mg ритонавир прах за перорална суспензия с храна с умерено съдържание на мазнини (617 kcal, 29% калории от мазнини) е свързано със средно понижение от 23 и 39% съответно на AUC_{inf} и C_{max} по отношение на стойностите на гладно. Приложението с храна с високо съдържание на мазнини (917 kcal, 60% калории от мазнини) е свързано със средно понижение от 32 и 49% съответно на AUC_{inf} и C_{max} на ритонавир по отношение на стойностите на гладно.

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V_B/F) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след единична доза от 600 mg. Свързването на ритонавир с протеините в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1,0 – 100 µg /ml. Ритонавир се свързва със сравним афинитет както с човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG), така и с човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на белязан ¹⁴C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

Биотрансформация

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от изоензима CYP3A и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микrozомии, показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидиране. При човека са установени четири метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (M-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходното съединение. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на изходното съединение.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори могат да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Проучванията при хора с белязан ритонавир показват, че излъчването на ритонавир е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от белязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съответствие с наблюденията от проучванията при животни.

Специални популации

Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или C_{max} . Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесното тегло или с ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години след прием на 100 mg в комбинация с лопинавир или след прием на по-високи дози без други протеазни инхибитори е подобна на наблюдаваната при по-млади възрастни.

Пациенти с увредена чернодробна функция

След многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с леко до умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас A и B, 400 mg два пъти дневно) експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане. Все пак, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очакват промени в тоталния телесен клирънс на ритонавир.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m² два пъти дневно до 400 mg/m² два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m² два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m²) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m²) на ритонавир е приблизително 1,5 to 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца под 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m² два пъти дневно до 450 mg/m² два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване варират много и в известна степен са по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m²) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m²) на ритонавир намалява с възрастта със средни стойности от 9,0 L/h/m² при деца под 3 месечна възраст, 7,8 L/h/m² при деца между 3- и 6-месечна възраст и 4,4 L/h/m² при деца между 6- и 24-месечна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно дозиране при животни идентифицират главните таргетни органи – черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават

при кучета. Ултраструктурните данни показват, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулна дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово специфично спонтанно заболяване. Също така при клиничните проучвания не са констатирани клинично значими бъбречни аномалии.

Наблюдавана е токсичност на развитието при плъхове (ембрионален леталитет, понижено фетално телесно тегло, забавяне на осификацията и висцерални промени, включително забавяне спускането на тестисите) най-вече при токсична доза за майката. При зайци е наблюдавана токсичност на развитието (ембрионален леталитет, намален брой на новородените в котило и понижено фетално телесно тегло) при токсична доза за майката.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в набор изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими бактериални мутации със *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за миши лимфом, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на ритонавир при мишки и плъхове разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Коповидон
Сорбитан лаурат
Силициев диоксид, колоидален безводен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца
След смесване с храна или с течност, както е описано в точка 4.2: да се консумира до 2 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Саше от фолио от полиетилен/алуминий/полиетилен терефталат. 30 сашета в картонена кутия. Опаковани със смесителна чашка и две калибрирани спринцовки за перорални форми от 10 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За подробности относно приготвянето и приложението на Norvir прах за перорална суспензия пациентът или лицето, полагащо грижи за него, трябва да направи справка с листовката, точка 3.

Приложение с храна

- Цялото съдържание на всяко саше трябва да се посипе върху малко количество мека храна (например ябълково пюре или ванилов пудинг). Цялото количество мека храна трябва да се приложи до 2 часа.

Приложение с течност

Цялото съдържание на всяко саше трябва да се суспендира в 9,4 ml течност (вода, шоколадово мляко или изкуствено мляко за кърмачета), така че да се получи крайна концентрация 10 mg на ml. Пациентът/лицето, полагащо грижи за него, трябва да се инструктира да следва дадените по-долу указания:

- Дозиращата спринцовката за перорални форми и смесителната чашка трябва да се измият с топла вода и сапун, да се изплакнат и да се оставят да изсъхнат на въздуха преди употреба за първи път.
- С помощта на дозиращата спринцовка за перорални форми се изтеглят 9,4 ml течност, отстраняват се мехурчетата и течността се прехвърля в смесителната чашка. Всички измервания трябва да се извършват в ml, като се използва спринцовката.
- Изсипва се съдържимото на 1 саше (100 mg) в смесителната чашка.
- Затваря се капачката и се разклаща енергично в продължение на най-малко 90 секунди до разтварянето на всички бучици.
- Остава се течността да престои 10 минути, за да изчезнат повечето мехурчета.
- Използва се приложената спринцовка за перорално дозиране, за да се измери и приложи предписаният обем в ml (вж. точка 4.2). Преди прилагането на дозата непременно трябва да се отстранят мехурчетата.
- След смесването на праха, подготвената суспензия трябва да се използва до 2 часа.
- Сместа, останала в смесителната чашка, трябва да се изхвърли.
- След употреба спринцовката за перорално дозиране и смесителната чашка трябва да се почистят веднага с топла вода и сапун.
- Ако спринцовката се счупи или употребата ѝ стане трудна, спринцовката трябва да се изхвърли и да се използва нова.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 1996
Дата на последно подновяване: 26 август 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, овални, с вдлъбнато релефно означение "NK" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ритонавир е показан като фармакокинетичен енхансер на едновременно прилагани протеазни инхибитори като част от антиретровирусна комбинирана терапия при пациенти, инфектирани с човешки имунодефицитен вирус 1 (HIV-1) (възрастни и деца на възраст на и над 2 години) (вж. точки 4.2, 4.4, 5.1, 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ритонавир трябва да се предписва от лекари с опит в лечението с HIV инфекция.

Филмираните таблетки Norvir се прилага перорално и трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

Филмираните таблетки Norvir трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

Дозировка

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта (КХП) на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

Възрастни

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Лопинавир едновременно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно (типранавир заедно с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти).

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте КХП за дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно, при пациенти, които са приемали АРТ. Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

Деца и юноши

Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозиране се отнесете към КХП на други протеазни инхибитори, одобрени за едновременно приложение с ритонавир.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо коригиране на дозата на ритонавир при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Ритонавир може да бъде подходящ за предпазлива употреба като фармакокинетичен енхансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага едновременно, тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс на ритонавир.

Чернодробно увреждане

Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен енхансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на едновременно използваните протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва едновременно. При тази популация пациенти за специфични препоръки при дозиране трябва да се преглежда КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Norvir при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6- медираните биотрансформации. Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата (вж. точка 5.1). Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир, и освен когато не се известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на едновременно приложения лекарствен продукт, което води до повишена експозиция на едновременно приложения лекарствен продукт и риск от клинично значими нежелани ефекти:

Клас лекарствен продукт	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
Повишени или понижени нива на съпътстващи лекарствени продукти		
α_1 - адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Петидин, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации нанорпетидин и пропоксифен. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения, или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Антистенокардни	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Противотуморни средства	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши потенциала за сериозни и/или животозастрашаващи реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).
Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропafenон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропafenон, хинидин. Във връзка с това, повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.

Антибиотик	Фузидова киселина	Повишени плазмени концентрации на фузидова киселина и ритонавир.
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.
Анти-подагрозни	Колхицин	Вероятност от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бърбременно и/или чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.5).
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това, повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
	Кветиапин	Повишени плазмени концентрации на кветиапин, което може да доведе до кома. Съпътстващо приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.

Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.
Липидомодифициращи средства		
HMG Co-A редуказни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансфериращ протеин (МТТР)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Аванафил	Повишени плазмени концентрации на аванафил (вж. точки 4.4 и 4.5).
	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава рискът от свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. Точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени плазмени концентрации на варденафил (вж. точки 4.4 и 4.5).

Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам. Във връзка с това, повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (Предупреждение за парентералната употреба на мидазолама вж. точка 4.5).
Понижение нивото на лекарствения продукт ритонавир		
Билкови продукти	жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори. Трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид КХП за съответния протеазен инхибитор.

Ритонавир не води до излекуване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получаващи ритонавир или друга антиретровирусна терапия, могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията. Следователно, пациентите трябва да останат под строго клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на заболяванията, свързани с HIV.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Пациенти с хронична диария или малабсорбция

Ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

Хемофилия

Има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е прилаган допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на въздействие

не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, които проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с Norvir трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Синдром на възпаление при имунно възстановяване

При пациенти инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно възстановяване се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване

Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.2). Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Бъбречно заболяване

Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречно увреждане не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс на ритонавир (вж. също точка 4.2).

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил фумарат (DF) (вж. точка 4.8).

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарственият продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg за максималната доза от 600 mg.

Удължаване на PR-интервала

Доказано е, че ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои здрави възрастни. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атровентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и съществуващи абнормни изменения в проводната системата или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR-интервала (каквито са верапамил или атазанавир). Ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Взаимодействия с други лекарствени продукти

HIV-протеазни инхибитори, едновременно прилагани с ритонавир

Профилите на взаимодействие на HIV-протеазните инхибитори, едновременно прилагани с ниска доза ритонавир, зависят от конкретния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

За описание на механизмите и потенциалните механизми, допринасящи за профила на взаимодействие на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, прегледайте и КХП за конкретния усилен протеазен инхибитор.

Типранавир

Едновременното приложение на типранавир с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с летален изход. Препоръчително е допълнително проследяване при пациенти със съпътстваща хронична хепатит В или С инфекция, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир, по-ниски от 200 mg два пъти дневно, не трябва да се прилагат, тъй като могат да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

Фозампренавир

Не е клинично оценявано едновременно приложение на фозампренавир с ритонавир в дози, по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

Атазанавир

Не е клинично оценявано едновременното приложение на атазанавир с ритонавир в дози, по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата ритонавир до 200 mg веднъж дневно. В този случай е оправдано провеждането на внимателно клинично наблюдение. За повече информация вижте КХП за атазанавир.

Други не-антиретровирусни лекарствени продукти, едновременно прилагани с ритонавир

Ако ритонавир се използва като антиретровирусно средство трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните

предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали долната информация е приложима трябва да се има предвид КХП, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

PDE5 инхибитори

При назначаването на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир трябва да се подхожда с особено внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до асоциирани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на аванафил или варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3). Съпътстващата употреба на силденафил с ритонавир е противопоказана при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3)

HMG-CoA редуктазни инхибитори

HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от CYP3A по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир със симвастатин или ловастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва едновременно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от CYP3A, също трябва внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозите. Докато елиминирането на росувастатин не зависи от CYP3A, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

Колхицин

Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A като ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Дигоксин

Особено внимание се изисква, при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалееят с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по-постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

Етинил естадиол

Когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва едновременно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени маточния профил на кървене.

Глюкокортикоиди

Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (вж. точка 4.5).

Тразодон

Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на CYP3A4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с единична доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

Ривароксабан

Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

Риоцигуат

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на риоцигуат (вж. точка 4.5).

Ворапаксар

Не се препоръчва едновременната употреба с ритонавир поради потенциално повишаване на експозицията на ворапаксар (вж. точка 4.5).

Бедаквилин

Силни инхибитори на CYP3A4, като протеазните инхибитори, могат да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансминазите (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП за бедаквилин).

Деламанид

Едновременното приложение на деламанид със силен инхибитор на CYP3A (ритонавир) може да повиши експозицията на метаболита на деламанид, което е свързано с удължаване на QTc - интервала. Следователно, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.5 и направете справка с КХП за деламанид).

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното приложение на ритонавир и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усили или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (напр. алпразолам), инхибиторните ефекти на ритонавир върху CYP3A4 могат да намалее с времето. Ритонавир има голям афинитет също към Р-гликопротеина и може да инхибира този транспортьор. Инхибиращият ефект на ритонавир (с или без друг протеазен инхибитор) върху Р-gr активността може да намалее с времето (напр. дигоксин и

фексофенадин- вж. по-долната таблица „Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти”). Ритонавир може да индуцира глюкуронидацията и оксидацията от CYP1A2, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия, при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер също се съдържа в КХП за едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Лекарствени продукти повлияващи нивата на ритонавир

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат понижени при съпътстваща употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на лекарство-метаболизиращите ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, жълтият кантарион трябва да се спре и ако е възможно да се проверят нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. фенитоин и рифампицин). Тези лекарствени взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C _{min}
Атазанавир	300 на 24 часа	100 на 24 часа	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 пъти
			Атазанавир ¹	↑ 2 пъти	↑ 3-7 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към КХП за атазанавир.				
Дарунавир	600, еднократно	100 на 12 часа	Дарунавир	↑ 14 пъти	
	Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на CYP3A. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация, се отнесете към КХП за дарунавир.				
Фозампренавир	700 на 12 часа	100 на 12 часа	Ампренавир	↑ 2,4 пъти	↑ 11 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на CYP3A4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават				

	безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към КХП за фозампренавир.				
Индинавир	800 на 12 часа	100 на 12 часа	Индинавир ²	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание, в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиоза.				
Нелфинавир	1250 на 12 часа	100 на 12 часа	Нелфинавир	↑ 20 до 39%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване.				
Типранавир	500 на 12 часа	200 на 12 часа	Типранавир	↑ 11 пъти	↑ 29 пъти
			Ритонавир	↓ 40%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на инхибиране на CYP3A. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към КХП за типранавир.				

НО: Неопределен.

1. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 400 mg атазанавир веднъж дневно самостоятелно.
2. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AU C	C _{min}
Маравирик	Ритонавир увеличава серумните нива на маравирик вследствие на инхибиране на CYP3A. За повишаване на експозицията на маравирик може да бъде прилаган с ритонавир. За повече информация, се отнесете към КХП за маравирик.				
Ралтегравир	400 единична	100 на 12 часа	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
	Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до малко понижаване в нивата на ралтегравир.				

Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни едновременно прилагани лекарствени продукти

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C _{max} на едновременно прилаганите
---	--	---------------------	--	--

				лекарствен и продукти
Алфа₁-адренорецепторен антагонист				
Алфузозин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Амфетаминови производни				
Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			
Аналгетици				
Бупренорфин	16 на 24 часа	100 на 12 часа	↑ 57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
Глюкуронидни метаболити			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени в популация с развита толерантност към опиати. Следователно, може да не се окаже необходимо коригирането на дозата на бупренорфина или на ритонавира, когато двете се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			
Петидин, пропоксифен	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на норпетидин и пропоксифен и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (включително респираторна депресия) при едновременно приложение на фентанил с ритонавир.			
Метадон ¹	5, единична доза	500 на 12 часа,	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронидацията може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронидацията от едновременно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Антистенокардни				
Ранолазин	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат. Съпътстващото приложение с ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3)			

Антиаритмици				
Амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин		Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, дронедарон, енкаинид, флекаинид, пропафенон и хинидин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).		
Дигоксин	0,5 единична IV доза	300 на 12 часа, 3 дни	↑ 86%	НО
	0,4 единична перорална доза	200 на 12 часа, 13 дни	↑ 22%	↔
		Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медирането от Р-гликопротеин преминаване на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир могат да намалееят с времето, тъй като се проявява индуциране (вж. точка 4.4).		
Антиастматици				
Теофилин ¹	3 mg/kg на 8 часа	500 на 12 часа	↓ 43%	↓ 32%
		Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.		
Противоракови средства и киназни инхибитори				
Афатиниб	20 mg, единична доза	200 на 12 часа, 1 час преди	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, единична доза	200 на 12 часа, едновременно	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, единична доза	200 на 12 часа, 6 часа след	↑ 11%	↑ 5%
		Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на BCRP и P-gp от ритонавир. Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на приложение на ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на афатиниб с ритонавир (вж. КХП за афатиниб). Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с афатиниб.		
Абемациклиб		Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Едновременното приложение на абемациклиб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте КХП за абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.		
Апалутамид		Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на ритонавир и потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което води до риск за сериозни нежелани събития, включително гърч. Едновременното приложение на ритонавир с апалутамид не е препоръчително.		
Церитиниб		Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от ритонавир. Необходимо е повишено внимание при приложение на церитиниб с ритонавир. Вижте КХП за церитиниб за корекция на препоръчителната дозировка. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с церитиниб.		

Дасатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно приложение с ритонавир, в резултат на което вероятността за увеличаване на честотата на нежелани реакции нараства.			
Енкорafenиб	Серумните концентрации може да бъдат повишени при едновременно приложение с ритонавир, което може да повиши риска от токсичност, включително риск от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорafenиб и ритонавир трябва да се избягва. Ако се приеме, че ползата превишава риска и трябва да се използва ритонавир, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.			
Фостаматиниб	Едновременното приложение на фостаматиниб с ритонавир може да повиши експозицията на метаболита на фостаматиниб R406, водещо до свързани с дозата нежелани събития, като например хепатотоксичност, неутропения, хипертония, диария. Вижте КХП на фостаматиниб за препоръки относно намаляване на дозата при поява на такива събития.			
Ибрутиниб	Серумните концентрации на ибрутиниб може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от токсичност, включително риск от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и ритонавир. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва ритонавир, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.			
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A4 от ритонавир. Съпътстващата употреба на нератиниб с ритонавир е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).			
Венетоклакс	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.3 и направете справка с КХП за венетоклакс). При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до поне 75% когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с КХП на венетоклакс относно указанията за дозиране).			
Антикоагуланти				
Дабигатран етексилат Едоксабан	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на P-гр от ритонавир. Трябва да се обмисли клинично проследяване и/или намаляване на дозата на директно действащите перорални антикоагуланти (direct oral anticoagulants, DOAC), когато DOAC, който се транспортира от P-гр, но не се метаболизира чрез CYP3A4, включително дабигатран етексилат и едоксабан, се прилага едновременно с ритонавир.			
Ривароксабан	10, единична доза	600 на 12 часа	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-гр води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Ворапаксар	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир. Не се препоръчва едновременното приложение на ворапаксар с ритонавир (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП за ворапаксар).			
Варфарин S- Варфарин R- Варфарин	5, единична доза	400 на 12 часа	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔

	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин могат да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследват антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Антиконвулсанти				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронидацията, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			
Антидепресанти				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100 единична перорална доза	500 на 12 часа	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C _{max} на 2-хидрокси метаболита се намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, единична доза	200 на 12 часа	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременното приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага едновременно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
Анти-подагрозни лекарства				
Колхицин	Едновременното приложение на колхицин с ритонавир се очаква да повиши концентрации на колхицин. Животозастрашаващи и фатални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане, лекувани с колхицин и ритонавир (CYP3A4 и P-gp-инхибиция) (вж. точки 4.3 и 4.4). Направете справка с КХП на колхицин.			

Антихистамини				
Астемизол, терфенадин		Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова е противопоказано (вж. точка 4.3).		
Фексофенадин		Ритонавир може да измени медирания от Р-гликопротеин преминаване на фексофенадин, когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин могат да намалят с времето тъй като се проявява индуциране.		
Лоратадин		Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.		
Противоинфекционни средства				
Фузидова киселина		Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на двете вещества: фузидова киселина и ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).		
Рифабутин ¹	150 дневно	500 на 12 часа	↑ 4-пъти	↑ 2,5-пъти
Метаболит 25- <i>O</i> -деацетил рифабутин			↑ 38-пъти	↑ 16-пъти
		Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид КХП за протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.		
Рифампицин		Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничените данни сочат, че когато високи дози от ритонавир (600 mg двукратно дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицина (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавира при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.		
Вориконазол	200 на 12 часа	100 на 12 часа	↓ 39%	↓ 24%
		Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.		
Атоваквон		Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство индуцира глюкуронидацията и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атоваквон. Когато атоваквон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтични ефекти .		

Бедаквилин	Липсва проучване на взаимодействията само с ритонавир. В едно проучване на взаимодействията с единична доза бедаквилин и множество дози лопинавир/ритонавир AUC на бедаквилин се повишава с 22%. Това повишение вероятно се дължи на ритонавир, като може да се наблюдава по-изразен ефект при продължително едновременно приложение. Поради риска от нежелани събития, свързани с бедаквилин, едновременното приложение трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансaminaзите (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП на бедаквилин).			
Кларитромицин	500 на 12 часа	200 на 8 часа	↑ 77%	↑ 31%
Метаболит 14-ОН кларитромицин			↓ 100%	↓ 99%
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата трябва да се намали със 75%.			
Деламанид	Няма проучване за взаимодействието само с ритонавир. При едно проучване за лекарствени взаимодействия със здрави доброволци на деламанид 100 mg два пъти дневно и лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно за 14 дни експозицията на метаболита на деламанид, DM-6705, е била повишена с 30%. Поради риск от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение на деламанид с ритонавир се счита за необходима, препоръчва се много често ЕКГ проследяване през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП за деламанид).			
Еритромицин, итраконазол	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол. Когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Кетоконазол	200 дневно	500 на 12 часа	↑ 3,4-пъти	↑ 55%
	Ритонавир, инхибира CYP3A-медиацията на метаболизъм на кетоконазол. Поради повишена честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции, трябва да се има предвид намаляване на дозата кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Сулфаметоксазол/Триметоприм ²	800/160, единична доза	500 на 12 часа	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	При едновременно лечение с ритонавир не се налага промяна на дозата на сулфаметоксазол/триметоприм.			
Антипсихотици/Невролептици				
Клозапин, пимозид	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клозапин или пимозид и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			

Халоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, дозиран като като антиретровирусно средство е възможно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рисперидон и тиоридазин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на луразидон да се повишат. Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3)			
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от ритонавир, се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат. Съпътстващото приложение на ритонавир и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи (вж. точка 4.3).			
β2 – агонисти (дългодействащи)				
Салметерол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметерол. Следователно едновременната употреба не се препоръчва.			
Калциеви антагонисти				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Ендотелинови антагонисти				
Бозентан	Едновременното приложение на бозентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C _{макс}) в стационарно състояние и площта под кривата (AUC)			
Риоцигуат	Серумните концентрации могат да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от ритонавир. Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с ритонавир (вж. точка 4.4 и КХП за риоцигуат).			
Ерготаминови производни				
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет				
Цизаприд	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
НСV директно действащи антивирусни средства				
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от ритонавир. Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и Norvir не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.			
НСV протеазни инхибитори				
Симепревир	200 веднъж дневно	100 на 12 часа	↑ 7.2-пъти	↑ 4.7-пъти

	Ритонавир повишава плазмената концентрация на симепрепир, като резултат от инхибиране на CYP3A4. Едновременното приложение на ритонавир със симепрепир не се препоръчва			
HMG Co-A редуктазни инхибитори				
Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от CYP3A метаболизма, като ловастатин и симвастатин, се очаква да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A метаболизма. Докато елиминирането на росувастатин зависи от CYP3A и нарастването на експозицията на росувастатин е отбелязана с едновременно приложение с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е неясен, но може би се дължи на инхибиране при пренасянето. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антивирусно средство трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се препоръчват правастатин или флувастатин.			
Хормонални контрацептиви				
Етинил естрадиол	50 µg единична доза	500 на 12 часа	↓ 40%	↓ 32%
	Поради редукция на концентрациите на етинил естрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при едновременно приложение с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавир да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол-съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).			
Имуносупресори				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, такролимус и еверолимус. Когато тези лекарствени продукти се прилагат съпътстващо с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Липидомодифициращи средства				
Ломитапид	Инхибиторите на CYP3A4 повишават експозицията на ломитапид, като силните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на CYP3A4 от ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид. Съпътстващата употреба на ритонавир с ломитапид е противопоказана (вж. КХП за ломитапид) (вж. точка 4.3).			
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)				
Аванафил	50, единична доза	600 на 12	↑ 13-пъти	↑ 2,4-пъти
	Едновременната употреба на аванафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).			

Силденафил	100, единична доза	500 на 12 часа	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти
	Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е противопоказана при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).			
Тадалафил	20, единична доза	200 на 12 часа	↑ 124%	↔
	Едновременната употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4). При едновременна употреба на тадалафил с ритонавир при пациенти с пулмонална артериална хипертензия, вижте КХП за тадалафил.			
Варденафил	5, единична доза	600 на 12 часа	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти
	Едновременната употреба на варденафил с ритонавир е противопоказана (вж. точка 4.3).			
Седативи/хипнотици				
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален и парентерален мидазолам	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам, и триазолам и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3) Мидазоламът основно се метаболизира от CYP3A4. Едновременната му употреба с ритонавир може да причини голямо увеличаване в концентрацията на бензодиазепин. Няма проведени изследвания върху лекарственото взаимодействие на ритонавир с бензодиазепини. Въз основа на данни за другите CYP3A4 инхибитори, плазмените концентрации на мидазолама се очакват да бъдат значително по-високи когато мидазолама се дава перорално. По тази причина, ритонавир не трябва да се приема едновременно с перорален мидазолам (вж. раздел 4.3), където с повишено внимание и като предупреждение е посочено за едновременната употреба на ритонавир с парентерален мидазолам. Данни от едновременното приложение на парантерален мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4 кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолама. В случай, че ритонавир се взема едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да бъде направено в интензивни отделения или подобни места ,които да осигурят пряк клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случа на дихателна затруднения и/или продължителна седация. Определянето на дозата на мидазолама трябва да бъде направено особено ако повече от една доза мидазолам е приета.			
Триазолам	0,125 единична доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑ 87%
	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на триазолам и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).			
Петидин	50 перорална единична доза	500 на 12 часа	↓ 62%	↓ 59%
Метаболит Норпетидин			↑ 47%	↑ 87%
	Употребата на петидин и ритонавир е противопоказана поради повишените концентрации на метаболита, норпетидин, който има и аналгетична, и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин могат да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.			

Алпразолам	1, единична доза	200 на 12 часа, 2 дни	↑2,5 пъти	↔
		500 на 12 часа, 10 дни	↓ 12%	↓ 16%
	След започване на ритонавир се инхибира метболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10 дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Сънотворни				
Золпидем	5	200, 4 дози	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
Прекратяване на тютюно пушенето				
Бупропион	150 150	100 на 12 часа 600 на 12 часа	↓22% ↓66%	↓ 21% ↓62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното приложение на бупропион с многократни дози ритонавир се очаква понижаване нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано е, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчителната дозировка бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие при краткосрочното приложение на ниски дози_ритонавир (200mg два пъти дневно за два дни), което предполага , че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно приложение с ритонавир.			
Стероиди				
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон	При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен, или интраназален флутиказон пропионат са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолови нива са понижени 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид и триамцинолон. Следователно не се препоръчва съпътстващото приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, и тези глюкокортикоиди, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това може да е необходимо, в случай на спиране на глюкокортикоиди, прогресивно намаляване на дозата за продължителен период.			

Дексаметазон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Преднизон	20	200 на 12 часа	↑ 28%	↑ 9%
	Когато преднизон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти. AUC на метаболита преднизолон се повишават, съответно, с 37 и 28%, след 4 и 14 дни ритонавир.			
Заместителна терапия с тиреоидни хормони				
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир. Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с ритонавир.			
	НО: Неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи 2. .Сулфаметоксазол е прилаган едновременно с триметоприм.			

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазодон са съобщавани сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект, поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани едновременно, трябва да се има предвид.

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа в КХП на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

Инхибитори на протонната помпа и H₂-рецепторни антагонисти

Инхибиторите на протонната помпа и H₂-рецепторните антагонисти (напр. омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно приеманите протеазни инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид КХП на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям брой бременни жени (6 100 живи раждания) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; от тях, 2 800 са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно за действия на ритонавир използван в комбинирана терапия и не в терапевтични дози ритонавир, а в ниски дози като фармакокинетичен модулатор за други протеазни инхибитори. Тези данни показват, че не се наблюдава увеличаване честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Norvir може да се прилага по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с орални контрацептиви (OCs). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Има публикувани ограничени данни, които показват, че ритонавир се открива в кърмата.

Няма информация за ефекта на ритонавир върху кърмачето или за ефекта на лекарствения продукт върху продукцията на кърма. Поради вероятността за (1) HIV трансмисия (при HIV-отрицателни деца), (2) развитие на вирусна резистентност (при HIV-положителни деца) и (3) сериозни нежелани реакции при кърмачето, жени, живеещи с HIV не трябва да кърмят, ако употребяват Norvir.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на ритонавир върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ритонавир върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Замаяността е известен нежелан ефект, който трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер са зависими от съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции, отнесете се към КХП на съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти.

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства са били гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (горна и долна), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщени са следните нежелани реакции, с умерен до тежък интензитет, с възможна до вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота, нежеланите ефекти са представени в последователност с намаляваща тежест: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията отбелязани като такива с неизвестна честота са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти		
Системно-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система Нарушения на имунната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечести	Повишени неутрофили
	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и едем на лицето
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замайване, периферна невропатия
	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост, нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (горна и долна), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия
	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит

Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хепатит (включително повишени AST, ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен)
	Чести	Акне
	Редки	Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия и болки в гърба,
	Чести	Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена СРК
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
	С неизвестна честота	Нефролитиаза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Чести	Треска, болка, загуба на тегло
Изследвания	Чести	Повишена амилаза, киселина, намалени свободен и общ тироксин
	Нечести	Повишена глюкоза, повишен магнезий, , повишена алкална фосфатаза

Описание на избрани нежелани реакции

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти се проявяват повече от пет пъти покачване над нормата на чернодробните трансминази, клинично проявен хепатит и жълтеница.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на поява много варира, те може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван летален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване могат да са с риск от повишение на триглицеридите и панкреатит (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на Norvi при деца на 2-годишна възраст и по-големи е подобен на наблюдавания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1 500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност, с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Лечение

Специфичен антидот за предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир вероятно не би могъл да бъде отстранен в значима степен с диализни методи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни лекарствени продукти за системно приложение, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на CYP3A- медириания метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор се постига най-често с дози ритонавир от 100 mg до 200 mg дневно, и е зависимо от едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор, вижте точка 4.5. и се отнесете към КХП за съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

Влияние върху електрокардиограмата

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg един път на ден) контролирано, кръстосано проучване при 45 здрави възрастни, с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Средната максимална разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF, получена при плацебо, е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден при стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF ≥ 60 msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ritonavir. Средните промени на PR-интервала, в сравнение с изходното ниво, са в границите от 11,0 ms до 24,0 ms в 12-часовия интервал след приложение на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Резистентност

Резистентните към ритонавир изолати от HIV-1 са определени *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир основно се свързва с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Увеличаването на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71, и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир. Като цяло, тъй като се натрупват мутациите, свързани с резистентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид КХП за други протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни, за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

Клинични фармакодинамични данни

Първоначално ритонавир е разработен и одобрен с максимална дневна доза 1 200 mg дневно като самостоятелно антиретровирусно средство. Настоящите насоки за лечение препоръчват употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори при по-ниски дневни дози и най-често се използва в дози от 100 до 200 mg на ден. В КХП на едновременно прилаганите протеазни инхибитори е описано клиничното разработване на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

Педиатрична популация

В едно отворено клинично проучване, завършило през 1998, при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ($p = 0.03$) в нивата на откриваема РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ритонавир, зидовудин и ламивудин), след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003, 50 инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин деца, на възраст от 4 седмици до 2 години, получават ритонавир 350 или 450 mg/m² на всеки 12 часа, едновременно прилаган с зидовудин 160 mg/m² на всеки 8 часа и ламивудин 4 mg/kg на всеки 12 часа. При анализа на пациентите, желаещи да получат лечение, 72% и 36% от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с ≤ 400 копия/ml на седмица 16 и 104, съответно. Отговорът е подобен и за двата режима на дозиране и сред пациентите по възраст.

При проучване завършило през 2000г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламвудин и/или ставудин са приемали ритонавир 350 или 450 mg/m² на всеки 12 часа, едновременно с ламивудин и ставудин. При *In intent to treat* анализа 50% и 57% от пациентите от групата на лечение съответно с 350 и 450 mg/m² са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с ≤ 400 копия/ml на седмица 48.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата абсорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози акумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата, увеличение на апарентния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. Времето за достигане на максималната концентрация (T_{max}) остава постоянно – приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата. Бъбречният клирънс е средно по-малко от 0,1 l/h и е относително постоянен, независимо от дозата.

Фармакокинетичните параметри, наблюдавани с различните дозови режими на ритонавир самостоятелно, са показани в таблицата по-долу. Плазмените концентрации на ритонавир след прием на единична доза от 100 mg таблетки са подобни на тези при прием на 100 mg меки желатинови капсули, след хранене.

Режим на дозиране на ритонавир				
	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно ¹	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 или 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Стойности, изразени като геометрични средни. Забележка: ритонавир е приеман след хранене за всички посочени режими.

Фармакокинетичното взаимодействие между ритонавир и индинавир е оценено при 5 групи здрави възрастни доброволци в рандомизирано, открито проучване с многократни дози. В стационарно състояние ритонавир е повишил плазмените концентрации на индинавир, като площта под кривата концентрация-време (AUC) се е повишила до 475%, а максималната концентрация (C_{max}) до 110%.

В кръстосано проучване с единична доза за оценка на фармакокинетичното взаимодействие между ритонавир и саквинавир при здрави доброволци в 6 групи, едновременно приложение на ритонавир и саквинавир е довело до над 50-кратно увеличение на AUC и 22-кратно увеличение на C_{max} на саквинавир.

Ефекти на храната върху пероралната абсорбция

Храната слабо понижава бионаличността на Norvir таблетки. Приемът на единична доза от 100 mg Norvir таблетки едновременно с храна с умерено съдържание на мазнини (857 kcal, 31% калории от мазнини) или високо съдържание на мазнини (907 kcal, 52% калории от мазнини) е свързан със средно понижение на AUC и C_{max} на ритонавир с 20-30%.

Разпределение

Апаратният обем на разпределение (V_d/F) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след единична доза 600 mg. Свързването с плазмените протеини на ритонавир в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1.0 – 100 µg /ml. Ритонавир се свързва, със сравним афинитет, и към човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG), и към човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на маркиран с ^{14}C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

Биотрансформация

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от изоензима CYP3A, и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микrozомии показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидация. При човека са установени четири метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (М-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходния лекарствен продукт. Но AUC на метаболита М-2 е приблизително 3% от AUC на изходния лекарствен продукт.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори могат да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Проучванията при хора с радиобелязан ритонавир показват, че излъчването на ритонавир е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от радиобелязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

Специални популации

Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или C_{max} . Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесно тегло или ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години, когато са приети 100 mg в комбинация с лопинавир или при по-високи дози в отсъствието на други протеазни инхибитори е подобно на това, наблюдавано при по-млади пациенти.

Пациенти с увредена чернодробна функция

След многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh клас А и В, 400 mg два пъти дневно), експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречна недостатъчност. Все пак тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очакват промени в тоталния телесен клирънс на ритонавир.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m² два пъти дневно до 400 mg/m² два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m² два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m²) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m²) на ритонавир е приблизително 1,5 to 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години, в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца под 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m² два пъти дневно до 450 mg/m² два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване са високо вариабилни и до известна степен по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m²) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m²) на ритонавир намалява с възрастта, със средни стойности от 9,0 L/h/m² при деца под 3 месечна възраст, 7,8 L/h/m² при деца между 3 и 6 месечна възраст и 4,4 L/h/m² при деца между 6 и 24 месечна възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно дозиране при животни идентифицират главните таргетни органи – черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулната дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово специфично спонтанно заболяване. Също така не са констатирани значителни бъбречни аномалии при клиничните проучвания.

Наблюдавани са тератогенни ефекти при плъхове (ембрионален леталитет, понижено телесно фетално тегло, забавяне на вкостяването и висцерални промени, включително забавяне слизането на семенника) най-вече при достигане на токсична доза за майката. При зайци са наблюдавани тератогенни ефекти (ембрионален леталитет, понижени размери на котилото и понижено телесно фетално тегло) при достигане на токсична доза за майката.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за лимфоми при мишки, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Проучвания на дългосрочната канцерогенност на ритонавир, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка:

Коповидон

Сорбитан лаурат

Калциев хидроген фосфат, безводен

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макроголи

Хидроксипропилцелулоза

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Norvir таблетки се доставят в бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова капачка.

Norvir таблетки се предлага в три вида опаковки:

- 1 бутилка от 30 таблетки
- 1 бутилка от 60 таблетки
- Групова опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки от 30) филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/005-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 26 август 1996 г.
Дата на последно подновяване: 26 август 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Филмирани таблетки и прах за перорална суспензия

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

Само за прах за перорална суспензия

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Нидерландия

или

AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ за този продукт в съответствие с изискванията посочени в списъка на европейските референтни дати (EURD list) и посочени в член 107в (7) от Директива 2001/83/ЕО и публикувани на уеб портала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

NORVIR ПРАХ ЗА ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ – Картонена кутия, съдържаща 30 сашета, всяко съдържащо 100 mg ритонавир

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg прах за перорална суспензия
ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 сашета прах за перорална суспензия
Картонената кутия съдържа също 1 смесителна чашка и 2 спринцовки за перорални форми

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

NORVIR ПРАХ ЗА ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ – Текст върху етикета на сашето

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Norvir 100 mg прах за перорална суспензия
ритонавир
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ – Картонена кутия с Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg филмирани таблетки
ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Таблетките Norvir трябва да се приемат с храна.
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Защитена от деца запушалка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Norvir 100 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ – Текст на етикета на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg филмирани таблетки
Ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/005
EU/1/96/016/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ – Групова опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки с 30) филмирани таблетки с blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg филмирани таблетки
ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 бутилки с по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Таблетките Norvir трябва да се приемат с храна.
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Защитена от деца запушалка.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Norvir 100 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА
- 3 БУТИЛКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 100 mg филмирани таблетки
Ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА
ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/016/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя
Norvir 100 mg прах за перорална суспензия
ритонавир (ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir
3. Как да приемате Norvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Norvir
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва

Norvir съдържа активното вещество ритонавир. Norvir е протеазен инхибитор, който се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства (антиретровирусни продукти) за усилване (като фармакокинетичен енхансер) с цел контрол на Вашата ХИВ инфекция. Norvir като енхансер не лекува директно Вашата ХИВ инфекция, но повишава нивата на други протеазни инхибитори в кръвта, за да подобри тяхното действие за контрол на ХИВ инфекцията. С Вашия лекар ще обсъдите коя комбинация от лекарства е най-подходяща за Вас.

Norvir се прилага при деца на 2-годишна възраст или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ - вирусът, който предизвиква СПИН.

2. Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir

Не приемайте Norvir

- Ако сте алергични към ритонавир или към някоя от останалите съставки на Norvir (вж. точка 6).
- Ако имате тежко чернодробно заболяване.
- Ако вече приемате някое от следните лекарства:
 - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми - тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
 - амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропafenон, хинидин (използвани за коригиране на ритъмните нарушения на сърцето);
 - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
 - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);
 - клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перорален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);

- клозапин, пимозид (прилагани за лечение на ненормалните (необичайни) мисли или чувства);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използван за лечение на депресия);
- ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия);
- петидин, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);
- цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- ломитапид (прилаган за понижаване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
- фузидова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
- силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затрудняващо дишането. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар (вж. също точка „Други лекарства и Norvir“);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция);
- колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. точка „Други лекарства и Norvir“);
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да попречи на правилното действие на Norvir. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Norvir.

Прочетете също списъка от лекарствата в точка „Други лекарства и Norvir“ за употреба с някои други лекарства, изискващи специално внимание.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да вземете Norvir.

Важна информация

- Когато Norvir се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарствени продукти. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които Norvir трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Norvir (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Norvir не лекува ХИВ инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи Norvir, може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията или СПИН. Ето защо е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Norvir.

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.
- **Хепатит В или С** и в момента се лекувате с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално животно-застрашаваща реакция в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.
- **Хемофилия**, тъй като са налице съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не

е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), за да се контролира кръвенето.

- **Еректилна дисфункция**, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.
- **Диабет**, поради наличието на съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.
- **Бъбречно заболяване**, тъй като може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (например протеазни инхибитори).

Кажете на Вашия лекар, ако получите:

- Неповлияваща се (персистираща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали положителното действие на лекарствата, които приемате.
- **Позиви за повръщане** (гадене), **повръщане** или **стомашна болка**, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи Norvir, може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** – уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН), които започват анти-ХИВ лечение, може да развият симптоми на инфекции, които са имали в миналото, дори и да не са знаели, че ги имат. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните нарушения могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за приложение на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства, може да развият това заболяване.
- **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни. (Вж. точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
- **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм**. Някои пациенти, приемащи Norvir, може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения
- Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар възможно най-скоро.

Деца и юноши

Norvir не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст.

Други лекарства и Norvir

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Има някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir”. Има някои други лекарства, които може да се приемат само при определени обстоятелства, описани по-долу.

Следните предупреждения може да се отнасят за случаите, когато Norvir се използва за усиляване (като фармакокинетичен енхансер) заедно с други лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.

- **Силденафил или тадалафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотония и удължена ерекция. Вие не трябва да приемате Norvir и силденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (вж. също точка 2. **Какво трябва да знаете преди Вие или вашето дете да приемете Norvir**). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонална артериална хипертония.
Колхицин (за подагра), тъй като Norvir може да повиши нивата на това лекарство в кръвта. Не трябва да приемате Norvir с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. също „**Не приемайте Norvir**“ по-горе).
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Norvir, за да се избегне появата на сърдечни проблеми.
 - **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинил естрадиол, тъй като Norvir може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други не-хормонални средства за контрацепция (предпазване от забременяване). Вие може да забележите и нередовно (извън менструалния цикъл) маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и Norvir.
 - **Аторвастатин или розувастатин** (при висок холестерол), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Поговорете с Вашия лекар, преди да започнете приема на каквито и да е холестерол-понижаващи лекарства с Norvir (вж. също „**Не приемайте Norvir**“ по-горе).
 - **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон, триамцинолон), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява по-често за появата на нежелани реакции.
- **Тразодон** (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани реакции като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане в случай на прием с Norvir.
- **Рифампицин** (използван при туберкулоза), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб в случай на прием с Norvir.
- **Бозентан, риоцигуат** (използван за пулмонална артериална хипертония), тъй като Norvir може да повиши плазмените нива на това лекарство.

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с Norvir, тъй като техните реакции може да се повишат или понижат в случай на едновременното им приложение. В някои случаи Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези, отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамина;
- антибиотици (например еритромицин, кларитромицин, рифабутин);
- средства за лечение на злокачествени заболявания (например абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкарафениб, дазатиниб, ибрутиниб, нилотиниб, венетоклакс, винкристин, винбластин);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб);
- антикоагуланти (например дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар, варфарин)
- антидепресанти (например амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нефазодон, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
- противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антихистамини (например лоратадин, фексофенадин);

- антиретровирусни лекарства, включително HIV-протеазни инхибитори (атазанавир, дарунавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир, типранавир), ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и други (маравирук, ралтегравир);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин и делаганид);
- противовирусни лекарства, използвани за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни (например глекапревир/пибрентасвир и симепревир);
- буспирон, лекарство при тревожност;
- теофилин, салметерол - лекарства при астма;
- атоваквон, лекарство, използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
- бупренорфин, лекарство, използвано за лечение на хронична болка;
- бупропион, лекарство, използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
- лекарства за епилепсия (например карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
- лекарства за сърце (например дизопирамид, мексилетин и калциеви антагонисти като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
- лекарства, повлияващи имунната система (например циклоспорин, такролимус, еверолимус);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (например метадон, фентанил);
- сънотворни „хапчета“ (например алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
- транквиланти (например халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
- колхицин, при лечение на подагра.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2 под „Не приемайте Norvir“.

Прием на Norvir с храна и напитки

Вижте точка 3.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, много е важно да се посъветвате с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Съществува много информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Norvir) по време на бременност. Обикновено бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността за усилване (като фармакокинетичен енхансер) едновременно с други протеазни инхибитори. Norvir не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти в сравнение с общата популация.

Кърмене не се препоръчва при жени, живеещи с ХИВ, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Norvir може да причини замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Norvir

Винаги приемайте този лекарствен продукт точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемайте този лекарствен продукт веднъж или два пъти дневно всеки ден с храна.

При дози, точно кратни на 100 mg (100 или 200 mg), посипете цялото съдържание на едно саше върху мека храна (ябълково пюре или ванилов пудинг) или смесете с малко количество течност (вода, шоколадово мляко или изкуствено мляко за кърмачета) и употребете цялото количество.

При дози под 100 mg или дози между 100 mg съдържанието на цялото саше трябва да се смеси с течност и след това да се дозира до подходящия обем в ml с помощта на спринцовката за перорално дозиране, както Ви е казал Вашият лекар.

За приложение с помощта на сонда за хранене следвайте указанията в точка „Как да приема правилната доза Norvir прах за перорална суспензия, смесен с течност?“. **Използвайте вода за смесване на лекарството**, а за да приложите лекарството, следвайте указанията за сондата за хранене.

Препоръчваната доза Norvir е:

Norvir се използва за усилване на ефектите на други анти-HIV лекарства. Обичайната доза за възрастни е 1 или 2 сашета веднъж дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-HIV лекарствата, с които се комбинира Norvir.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

Norvir трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашето заболяване (HIV), независимо от подобрението, което имате. Ако някоя нежелана реакция не Ви позволява да продължите приема на Norvir, уведомете незабавно Вашия лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Norvir, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Norvir, докато може да се снабдите с ново количество.

Norvir прах за перорална суспензия има остатъчен вкус. Приемането на фъстъчено масло, шоколадов лешников крем или сироп от касис веднага след приема на лекарството може да помогне за изчистването на остатъчния вкус от устата Ви.

Пригответе само по една доза наведнъж, като използвате правилния брой сашета. Когато смесвате праха с храна или с течност, непременно вземете цялата доза до 2 часа. Не смесвайте Norvir с нищо друго, без да говорите с Вашия лекар или фармацевт.

Как да приема правилната доза Norvir прах за перорална суспензия, смесен с храна (цяло саше)?

Следвайте указанията по-долу:



Фигура 1

Стъпка 1. Преди смесването на дозата Norvir съберете следните материали: (вж. Фигура 1).

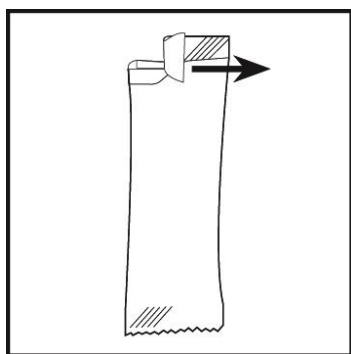
Стъпка 2. Проверете в рецептата за броя на сашетата или се обадете на Вашия лекар или фармацевт.



Фигура 2

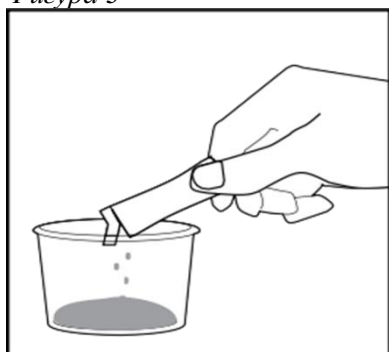
Стъпка 3. Преди употреба за първи път на смесителната чашка, измийте чашката с топла вода и сапун. Изплакнете и оставете да изсъхне на въздуха.

Стъпка 4. Сложете малко количество мека храна (ябълково пюре или ванилов пудинг) в чашката (вж. Фигура 2).



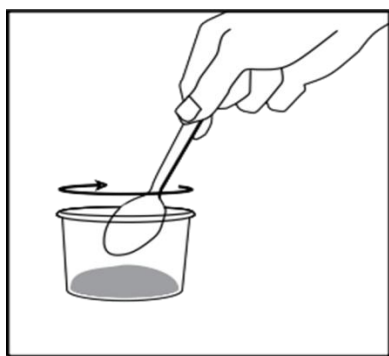
Стъпка 5. Отворете сашето (вж. Фигура 3).

Фигура 3



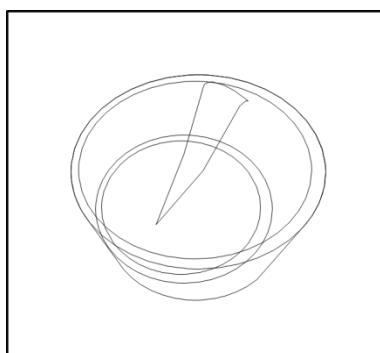
Стъпка 6. Изсипете ЦЯЛОТО количество прах от сашето върху храната (вж. Фигура 4).

Фигура 4



Стъпка 7. Размесете добре (вж. Фигура 5).

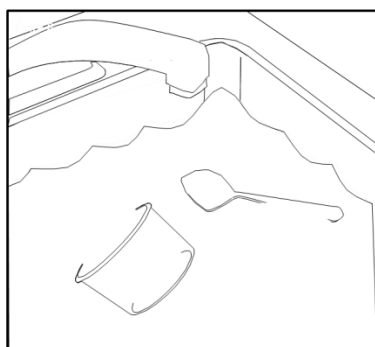
Фигура 5



Стъпка 8. Дайте сместа на пациента.

Стъпка 9. Трябва да се изконсумира **ЦЯЛОТО** количество (вж. Фигура 6). Ако останат **остатъци от праха**, добавете още една лъжица храна и я дайте на пациента. *Да се използва до 2 часа.*

Фигура 6



Стъпка 10. Сложете празното саше в отпадъците. Измийте и изсушете повърхността на приготвяне. Веднага измийте лъжицата и чашата с топла вода и сапун за миене на съдове (вж. Фигура 7). Изплакнете и ги оставете да изсъхнат на въздуха.

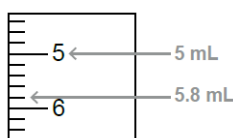
Фигура 7

Как да приема правилната доза Norvir прах за перорална суспензия, смесен с течност?

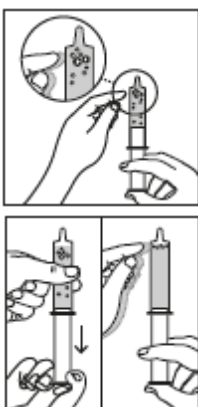
Следвайте указанията по-долу:



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3

Какво Ви е необходимо

Преди смесването на дозата Norvir, съберете материалите, показани на Фигура 1.

Може да е необходимо повече от 1 саше за всяка доза. Проверете етикета от аптеката върху картонената кутия или се обадете на своя лекар или фармацевт, ако не сте сигурни. Ако е необходимо повече от 1 саше, повторете всички стъпки с всяко саше.

Използване на спринцовката

Преди използване за първи път на дозиращата спринцовка, измийте спринцовката с топла вода и сапун и оставете да изсъхне на въздуха.

Отчитане на скалата

- Всеки милилитър (ml) е показан като цифра с голяма линия.
- Всеки 0,2 ml са показани като по-малка линия между цифрите.

Проверете спринцовката преди всяка употреба

Трябва да използвате нова спринцовка, ако:

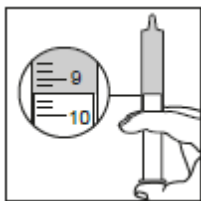
- не можете да изчистите спринцовката
- не можете да отчетете скалата
- не можете да движите буталото
- спринцовката е повредена или пропуска.

Стъпка 1. Напълнете спринцовката

- Натиснете буталото до края в спринцовка.
- Поставете върха на спринцовката в течността.
- Бавно изтеглете назад буталото до линията за 10 ml на спринцовката (вж. Фигура 2).

Стъпка 2. Придвижете мехурчетата към върха на спринцовката

- Дръжте спринцовката с върха нагоре.
- Потупайте спринцовката с другата си ръка. Това ще придвижи мехурчетата към върха.
- Изтеглете буталото надолу. Внимавайте да не го изтеглите навън.
- Потупайте отново спринцовката. Това ще помогне да се разбият мехурчетата и се уверете, че те са на върха (вж. Фигура 3).

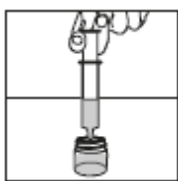


Фигура 4



Стъпка 3. Измерете течността

- Дръжте спринцовката с върха нагоре.
- Бавно натиснете буталото нагоре докато върхът на буталото достигне 9,4 ml – това ще отстрани всички мехурчета от спринцовката (вж. Фигура 4).



Фигура 5



Фигура 6

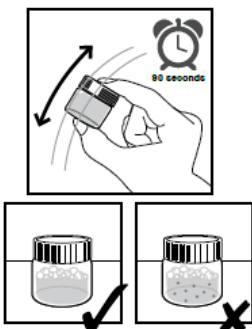
Стъпка 4. Изпразнете спринцовката

- Бавно натиснете буталото, за да се изпразни течността от спринцовката в смесителната чашка (вж. Фигура 5).

Стъпка 5. Изсипете праха в чашката

- Отворете сашето.
- Изсипете цялото количество прах в смесителната чашка.
- Проверете дали сашето е празно.

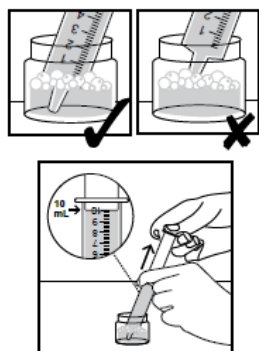
Внимавайте да не разсипете прах извън смесителната чашка (вж. Фигура 6).



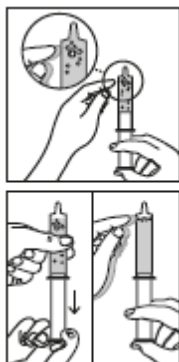
Стъпка 6. Смесете праха и течността

- Плътно затворете капака и силно разклащайте смесителната чашка в продължение на най-малко 90 секунди до изчезването на всички бучици.
- Проверете за наличие на бучици прах. Ако все още има бучици, продължавайте да разклащате докато всички изчезнат.
- Течността може да изглежда мътна – това не трябва да Ви тревожи.
- Оставете течността да постои за 10 минути, докато повечето мехурчета изчезнат.

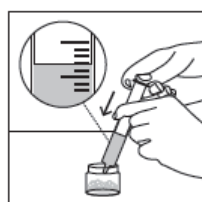
Фигура 7



Фигура 8



Фигура 9



Фигура 10

д. Може да се виждат известно количество малки мехурчета на повърхността на течността – това също не трябва да Ви тревожи (вж. Фигура 7).

Стъпка 7. Напълнете спринцовката

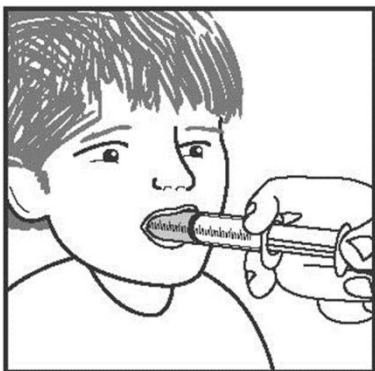
- Натиснете буталото до края в спринцовка.
- Поставете върха на спринцовката на дъното на смесителната чашка.
- Бавно издърпайте буталото обратно до линията за 10 ml – опитайте се да не вкарвате мехурчета в спринцовката (вж. Фигура 8).

Стъпка 8. Отстранете мехурчетата

- Потупайте спринцовката, като я държите с върха нагоре.
- Потупайте спринцовката с другата си ръка. Това ще придвижи мехурчетата към върха.
- Изтеглете буталото надолу. Внимавайте да не го изтеглите навън.
- Потупайте отново спринцовката, за да се разбият мехурчетата, така че те да бъдат на върха (вж. Фигура 9).
- Бавно натиснете буталото, докато видите малко количество течност на върха на спринцовката.
- Ако има големи въздушни мехурчета, изпразнете течността от спринцовката в смесителната чашка и започнете отново от Стъпка 7.

Стъпка 9. Отмерете дозата

- Проверете етикета от аптеката върху картонената кутия за дозата в ml. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни.
- Насочете спринцовката към смесителната чашка и бавно натиснете буталото до правилните ml за дозата (вж. Фигура 10).
- Ако изтласкате твърде много течност, започнете отново от Стъпка 7. Внимавайте да не разлеете течност извън смесителната чашка.



Фигура 11

Стъпка 10. Дайте лекарството на пациента

- а. Опрете върха на спринцовката във вътрешната страна на бузата на пациента
- б. Бавно натиснете буталото, за да дадете цялата доза (вж. Фигура 11).
- в. Дайте на пациента цялата доза до 2 часа от отварянето на сашето.

Стъпка 11. (Ако е необходимо)

Ако трябва да използвате повече от едно саше, повторете процеса от началото.

Стъпка 12. След като свършите

- а. Сложете празното саше и остатъците от лекарството от смесителната чашка в торбичка за отпадъци.
- б. Махнете буталото от спринцовката.
- в. Измийте на ръка спринцовката, буталото, смесителната чашка и капачето с топла вода и сапун за миене на съдове. Изплакнете с вода и ги оставете да изсъхнат на въздуха. Не ги мийте в съдомиялна машина.
- г. Измийте и изсушете повърхността, използвана за смесване на лекарството.

Ако сте приели повече от необходимата доза Norvir

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на „иглички“, ако сте приели прекалено голямо количество Norvir. Ако установите, че сте приели повече от необходимото количество Norvir, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете Norvir

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Ако вече е почти време за следващата доза, вземете само нея. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Norvir

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Norvir, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Norvir съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне на развитието на резистентност към лекарствата.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на

живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, Norvir може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите реакции на Norvir зависят от другите лекарства. Ето защо е важно да прочетете внимателно точката за нежеланите реакции в листовките на другите лекарства.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- горна и долна стомашна болка
- повръщане
- диария (може да бъде тежка)
- позиви за повръщане (гадене)
- зачервяване, усещане за топлина
- главоболие
- замайване
- болка в гърлото
- кашлица
- разстроен стомах или лошо храносмилане
- чувство за изтръпване или мравучкане на ръцете, стъпалата или около устните и устата
- чувство на слабост/умора
- неприятен вкус в устата
- увреждане на нервите, което може да причини слабост и болка
- сърбеж
- обрив
- болки в ставите и гърба

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, надигнати, сърбящи), тежък оток на кожата и други тъкани
- неспособност за сън (безсъние)
- тревожност
- повишаване на холестерола
- повишаване на триглицеридите
- подагра
- стомашно кървене
- възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялото на очите
- по-често уриниране
- намалени функции на бъбреците
- гърчове (припадъци)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта
- жажда (обезводняване)
- необичайно силни менструации
- отделяне на газове (метеоризъм)
- загуба на апетит
- язва в устата
- мускулни болки, болезненост или слабост
- треска
- загуба на тегло
- резултати от лабораторни изследвания: промени в резултатите от кръвните тестове (като биохимия и кръвна картина)
- обърканост
- трудно задържане на вниманието
- слабост
- замъглено зрение
- подуване на ръцете и ходилата
- високо кръвно налягане
- ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне
- студени ръце и ходила
- акне

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- инфаркт
- диабет
- бъбречна недостатъчност

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежка или живото-застрашаваща кожна реакция, включително образуване на
- сериозна алергична реакция (анафилаксия)

мехури (синдром на Стивънс-Джонсън, • високи нива на кръвната захар
токсична епидермална некролиза))

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- камъни в бъбреците

Уведомете Вашия лекар, ако имате позиви за повръщане (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка 2 „**Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir**“.

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Има съобщения за отклонения в чернодробните функционални тестове, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи Norvir. Някои хора са имали други заболявания или са приемали други лекарствени продукти. При лицата с чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, чувствителност или слабост, особено при пациентите, приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако след прием на Norvir имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Norvir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Norvir прах за перорална суспензия след срока на годност, отбелязан върху сашето и картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Norvir прах за перорална суспензия трябва да се съхранява под 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че прахът не е бежов/бледожълт до жълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Norvir

- Активното вещество е ритонавир. Всяко саше Norvir съдържа 100 mg ритонавир.
- Другите съставки са коповидон, сорбитан лаурат, силициев диоксид, колоиден безводен

Как изглежда Norvir и какво съдържа опаковката

Norvir прах за перорална суспензия се предлага в отделни сашета, съдържащи 100 mg ритонавир. 30 сашета са опаковани в картонена кутия заедно с 1 смесителна чашка и 2 спринцовки за перорални форми.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Norvir се предлага и като филмирани таблетки, съдържащи 100 mg ритонавир.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Германия
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Нидерландия
AbbVie S.r.l., S.R. 148 Pontina km 52 SNC, 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: Информация за потребителя
Norvir 100 mg филмирани таблетки
ритонавир (ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir
3. Как да приемате Norvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Norvir
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва

Norvir съдържа активното вещество ритонавир. Norvir е протеазен инхибитор, който се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства (антиретровирусни продукти) за усилване (като фармакокинетичен енхансер) с цел контрол на Вашата ХИВ инфекция. С Вашия лекар ще обсъдите коя комбинация от лекарства е най-подходяща за Вас. Norvir като енхансер не лекува директно Вашата ХИВ инфекция, но повишава нивата на други протеазни инхибитори в кръвта, за да подобрят тяхното действие за контрол на ХИВ инфекцията.

Norvir се прилага при деца на 2-годишна възраст или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с ХИВ - вирусът, който предизвиква СПИН.

2. Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir

Не приемайте Norvir

- Ако сте алергични към ритонавир или към някоя от останалите съставки на Norvir (вижте точка 6).
- Ако имате тежко чернодробно заболяване.
- Ако вече приемате някое от следните лекарства:
 - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
 - амиодарон, бепридил, дронедазон, енкаинид, флекаинид, пропafenон, хинидин (използвани за подобряване ритъмните нарушения на сърцето);
 - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
 - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);

- клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перороален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);
- клозапин, пимозид (прилагани за лечение на анормалните (необичайни) мисли или чувства);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използван за лечение на депресия);
- ранолазин (използван за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия);
- петидин, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);
- цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- ломитапид (прилаган за понижаване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
- фузидова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
- силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затрудняващо дишането. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар (вижте точка: **Други лекарства и Norvir**);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция);
- колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. точка „**Други лекарства и Norvir**“);
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да спре правилното действие на Norvir. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Norvir.

Прочетете също списъка от лекарствата в точка „Други лекарства и Norvir“ за употреба с някои други лекарства, изискващи специално внимание.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Norvir

Важна информация

- Когато Norvir се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарствени продукти. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които Norvir трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Norvir (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Norvir не лекува ХИВ инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи Norvir може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията или СПИН. Ето защо, е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Norvir.

Кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали:

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.

- **Хепатит В или С** и предшестващо лечение с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално живото-застрашаваща реакция, в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.
- **Хемофилия**, тъй като са налице съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), с цел контролиране (овладяване) на кървенето.
- **Еректилна дисфункция**, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.
- **Диабет**, поради наличието на съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.
- **Бъбречно заболяване**, тъй като може да е необходимо Вашия лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (напр. протеазни инхибитори).

Кажете на Вашия лекар, ако получите:

- Неповлияваща се (персистираща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали полижителното действие на лекарствата, които приемате.
- **Неразположение** (гадене), **повръщане** или **стомашна болка**, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи Norvir може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** – уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН), скоро след започване на анти-ХИВ лечението, може да развият симптоми на вече съществуващи инфекции, за които дори не са знаели. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата ХИВ инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за приложение на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства може да развият това заболяване.
- **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни. (Вижте точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
- **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм**. Някои пациенти приемащи Norvir може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения
- Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Деца и юноши

Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст.

Други лекарства и Norvir

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Има някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir”. Има някои други лекарства, които може да се приемат, само при определени обстоятелства, описани по-долу.

Следните предупреждения може да се отнасят за случаите, когато Norvir се използва за усиляване (като фармакокинетичен енхансер) заедно с други лекарства.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.

- **Силденафил или тадалафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотонията и удължената ерекция. Вие не трябва да приемате Norvir и силденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (вижте също точка 2. **Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Norvir**). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонална артериална хипертензия.
- **Колхицин** (за подагра), тъй като Norvir може да повиши нивата на това лекарство в кръвта. Не трябва да приемате Norvir с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вж. също „**Не приемайте Norvir**“ по-горе).
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Norvir, за да избегне появата на сърдечни проблеми
- **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинил естрадиол, тъй като Norvir може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други не-хормонални средства за контрацепция (предпазване от забременяване). Вие може да забележите и неестествено (извън менструалния цикъл) маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и Norvir.
- **Аторвастатин или росувастатин** (при висок холестерол), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Поговорете с Вашия лекар преди да започнете приема на каквито и да е холестерол-понижаващи лекарства с Norvir (вижте също ‘Не приемайте Norvir’ по-горе).
- **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон, триамцинолон), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява по-често за появата на нежелани реакции.
- **Тразодон** (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани реакции като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане, в случай на прием с Norvir.
- **Рифампицин** (използван при туберкулоза), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб, в случай на прием с Norvir
- **Бозентан, риоцигуат** (използван за пулмонална артериална хипертония) тъй като Norvir може да повиши плазмените нива на това лекарство.

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с Norvir, тъй като техните ефекти може да бъдат повишени или понижени, в случай на едновременното им приложение. В някои случаи Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо, Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамин;
- антибиотици (например еритромицин, кларитромицин, рифабутин);

- средства за лечение на злокачествени заболявания (например абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкарафениб, дазатиниб, ибрутиниб, нилотиниб, венетоклакс, винкристин, винбластин);
- лекарства, използвани за лечение на нисък брой на тромбоцитите (например фостаматиниб);
- антикоагуланти (например дабигатран етексилат, едоксабан, ривароксабан, ворапаксар, варфарин)
- антидепресанти (например амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нефазодон, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
- противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- антихистамини (например лоратадин, фексофенадин);
- антиретровирусни лекарства, включително HIV-протеазни инхибитори (атазанавир, дарунавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир, типранавир), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и други (маравирик, ралтегравир);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин и деламаид);
- противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV) при възрастни (например глекапревир/пибрентасвир и симепревир);
- буспирон, лекарство при тревожност;
- теофилин, салметерол лекарства при астма;
- атоваквон, лекарство използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
- бупренорфин, лекарство използвано за лечение на хронична болка;
- бупропион, лекарство използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
- лекарства за епилепсия (например карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
- лекарства за сърце (дизопирамин, мексилетин и антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
- лекарства, повлияващи имунната система (например циклоспорин, такролимус, еверолимус);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (например метадон, фентанил);
- сънотворни „хапчета” (например алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
- транквиланти (например халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
- варфарин, използван за разреждане (намаляване гъстотата) на кръвта
- колхицин при лечение на подагра.

Norvir не трябва да се прилага с дисулфирам (лекарство, използвано за лечение на алкохолизъм) и метронидазол (лекарство, използвано при някои бактериални инфекции), поради възможността за взаимодействие на тези лекарства със съдържащия се в пероралния разтвор алкохол.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir”.

Прием на Norvir с храна и напитки

Norvir таблетки трябва да се приема с храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, е много важно да се посъветвате с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Съществува много информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Norvir) по време на бременност. Обикновено, бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността за усилване (като фармакокинетичен енхансер)

едновременно с други протеазни инхибитори. Norvir не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти, в сравнение с общата популация.

Кърмене не се препоръчва при жени, живеещи с ХИВ, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да го обсъдите с Вашия лекар възможно най-скоро.

Шофиране и работа с машини

Norvir може да причини замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

Norvir съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Norvir

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемайте това лекарство веднъж или два пъти дневно всеки ден с храна.

Важно е таблетките Norvir да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват

Препоръчаната доза Norvir е:

Norvir се използва за усилване на ефектите на други анти-HIV лекарства. Обичайната доза за възрастни е 1 или 2 таблетки веднъж дневно или два пъти дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-HIV лекарствата, с които се комбинира Norvir.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

Norvir трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашето заболяване (HIV), независимо от подобрението, което имате. Ако някоя нежелана реакция не Ви позволява да продължите приема на Norvir, уведомете незабавно Вашия лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Norvir, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Norvir, докато може да се снабдите с ново количество.

Ако сте приели повече от необходимата доза Norvir

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на “иглички”, ако сте приели прекалено голямо количество Norvir. Ако установите, че сте приели повече от необходимото количество Norvir, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

Ако сте пропуснали да приемете Norvir

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Norvir

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Norvir, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Norvir съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне на развитието на резистентност към лекарствата.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, Norvir може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите ефекти на Norvir зависят от другите лекарства. Ето защо, е важно да прочетете внимателно раздела с нежелани реакции в листовките на другите лекарства.

Честотата на представените по-долу възможните нежелани реакции е определена както следва:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| • горна и долна стомашна болка | • чувство за изтръпване или |
| • повръщане | мравучкане на ръцете, стъпалата |
| • диария (може да бъде тежка) | или около устните и устата |
| • неразположение (гадене) | • чувство на слабост/умора |
| • зачервяване, усещане за топлина | • неприятен вкус в устата |
| • главоболие | • увреждане на нервите, което може |
| • замайване | да причини слабост и болка |
| • болка в гърлото | • сърбеж |
| • кашлица | • обрив |
| • разстроен стомах или лошо | • болки в ставите и гърба |
| храносмилане | |

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, надигнати, сърбящи), тежък оток на кожата и други тъкани
- безсъние (инсомия)
- тревожност
- повишаване на холестерола
- повишаване на триглицеридите
- подагра
- стомашно кървене
- възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялото на очите
- по-често уриниране
- намалени функции на бъбреците
- гърчове (припадъци)
- ниски нива на тромбоцити в кръвта
- жажда (обезводняване)
- необичайно тежка менструация
- събиране на газове (метеоризъм)
- загуба на апетит
- язва в устата
- мускулни болки (болка) болезненост или слабост
- треска
- загуба на тегло
- резултати от лабораторни изследвания:
промени в резултатите от кръвните тестове (като химично изследване на кръвта и определяне броя на кръвните клетки)
- обърканост
- трудно задържане на вниманието
- слабост
- замъглено зрение
- подуване на ръцете и ходилата
- високо кръвно налягане
- ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне
- студени ръце и ходила
- акне

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души

- инфаркт
- диабет
- бъбречна недостатъчност

Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или живота-застрашаващи кожни реакции, включително мехури (синдром на Стивън Джонсън токсична епидермална некролиза)
- сериозни алергични реакции (анафилаксия)
- високи нива на кръвната захар

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- камъни в бъбреците

Уведомете Вашия лекар, ако имате неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка 2. **Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете приемете Norvir.**

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Има съобщения за абнормни стойности при изследване на чернодробната функция, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи Norvir. Някои от

индивидите са имали други заболявания или са приемали други лекарствени продукти. При лицата със съпътстващо чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, отпадналост или слабост, особено при пациентите приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи, тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако след прием на Norvir имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Norvir

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Norvir след срока на годност отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Norvir

- Активното вещество е ритонавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.
- Другите съставки на таблетката са: коповидон, сорбитан лаурат, калциев хидроген фосфат, безводен, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев стеарил фумарат
- Филмовото покритие съдържа: хипромелоза, титанов диоксид, макроголи хидроксипропил целулоза, талк, силициев диоксид, колоиден безводен, полисорбат 80

Как изглежда Norvir и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Norvir са бели, с вдлъбнато релефно означение “NK” от едната страна.

Таблетките Norvir се предлагат в три опаковки:

- 1 бутилка с 30 таблетки
- 1 бутилка със 60 таблетки
- Групови опаковки, състоящи се от 3 бутилки, всяка съдържаща 30 филмирани таблетки (90 таблетки)

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Norvir се предлага и като прах за перорална суспензия, съдържащ 100 mg ритонавир.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Дата на последна актуализация на листовката {мм /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.