

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček prášku pro perorální suspenzi obsahuje ritonavirum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Béžový/světle žlutý až žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ritonavir je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky pro léčbu pacientů infikovaných HIV-1 (dospělí a děti ve věku 2 let a starší).

4.2 Dávkování a způsob podání

Ritonavir má být podáván pouze lékaři se zkušeností s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Pokud je ritonavir podáván k optimalizaci farmakokinetiky spolu s jinými proteázovými inhibitory, je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně podávaného proteázového inhibitoru.

U následujících HIV-1 proteázových inhibitorů bylo schváleno jejich současné užití s ritonavirem z důvodu optimalizace farmakokinetiky v níže uvedených dávkách.

Dospělí

Amprenavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Atazanavir 300 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Lopinavir v jednom přípravku s ritonavirem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg nebo 800 mg/200 mg.

Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně u pacientů již dříve antiretrovirovými (ART) léčených. Počáteční dávka sachinaviru je 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté sachinavir v dávce 1 000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně u pacientů dosud ART neléčených. Tipranavir 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 200 mg dvakrát denně (kombinace tipranaviru s ritonavirem nemá být podána dosud ART neléčeným pacientům).

Darunavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně při antiretrovirové léčbě u pacientů již dříve antiretrovirovými (ART) léčených. Darunavir v dávce 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně může být užit u některých již dříve ART léčených

pacientů. Pro další informace o režimu dávkování jednou denně u již dříve ART léčených pacientů viz souhrn údajů o přípravku darunaviru.

Darunavir 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně u dosud ART neléčených pacientů.

Děti a dospívající

Ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let a starší. Další doporučení pro dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých proteázových inhibitorů, u nichž je schváleno jejich současné podávání s ritonavirem.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je ritonavir primárně metabolizován játry, může být, v závislosti na specifickém proteázovém inhibitoru, s nímž je společně užíván, vhodný ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s renální insuficiencí, je-li užíván s opatrností. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s poruchou funkce ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance. Pro specifické informace ohledně dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin odkazujeme na souhrn údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru.

Porucha funkce jater

Ritonavir by neměl být užíván k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (viz bod 4.3). V situaci, kdy nejsou k dispozici farmakokinetické studie u pacientů se stabilním těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh stupeň C) bez dekompenzace, je při užití ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky zapotřebí opatrnosti, vzhledem k tomu, že může dojít ke zvýšení plazmatických hladin současně užívaného PI. Specifická doporučení pro užívání ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s postižením jater závisí na typu proteázového inhibitoru, s nímž je souběžně užíván. Specifické informace ohledně dávkování u těchto pacientů je nutno vyhledat v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi je 600 mg (6 sáčků) dvakrát denně perorálně a mají být podány s jídlem.

Postupné zvyšování dávky ritonaviru na počátku léčby může pomoci zlepšit toleranci.

Léčba má být zahájena dávkou 300 mg (3 sáčky) dvakrát denně po dobu tří dnů se zvýšením dávky o 100 mg (1 sáček) dvakrát denně až do dosažení dávky 600 mg dvakrát denně po dobu nepřekračující 14 dnů. Pacienti nemají užívat dávku 300 mg dvakrát denně déle než 3 dny.

Viz bod Způsob podání níže a bod 6.6 pro bližší údaje týkající se přípravy dávek.

Děti a dospívající (děti ve věku 2 let a starší)

Doporučené dávkování přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi u dětí je 350 mg/m² perorálně dvakrát denně a nemá být překročena dávka 600 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Norvir má být zahájena dávkou 250 mg/m² a zvyšována ve dvoudenních až tří denních intervalech o 50 mg/m² dvakrát denně.

**Návod pro dávkování přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi u dětí
(připravený jako suspenze 100 mg/10 ml)* †**

Tělesný povrch (m²)	Dávka 250 mg/m² 2x denně	Dávka 300 mg/m² 2x denně	Dávka 350 mg/m² 2x denně
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Při smísení s 9,4 ml kapaliny je koncentrace suspenze 10 mg/ml.

† V některých případech byl objem a/nebo dávky upraveny, aby byla zajištěna doporučená konečná dávka a dávkovací objem.

Tělesný povrch lze vypočítat podle rovnice: tělesný povrch (m²) = $\sqrt{(\text{výška (cm)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}) / 3\,600}$.

K výpočtu objemu, který má být podán (v ml) pro střední tělesný povrch, který není uveden v tabulce výše, se tělesný povrch násobí faktorem: 25 pro dávku 250 mg/m²; faktorem 30 pro dávku 300 mg/m² a faktorem 35 pro dávku 350 mg/m².

Viz bod Způsob podání níže a bod 6.6 pro bližší údaje týkající se přípravy dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje naznačují, že u starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Dosud nebyl získán dostatek informací o této populaci pacientů, a proto nelze doporučit specifické úpravy dávkovacího schématu. Renální clearance ritonaviru je zanedbatelná, nelze tedy očekávat pokles celkové tělesné clearance u pacientů s postižením ledvin. Vzhledem k vysoké vazbě ritonaviru na bílkoviny nelze očekávat výrazné snížení jeho hladiny pomocí hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy.

Porucha funkce jater

Ritonavir je metabolizován a eliminován hlavně játry.

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávek (viz bod 5.2). Ritonavir se nesmí podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Norvir u dětí mladších než 2 roky. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení týkající se dávkování.

Způsob podání

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi se podává perorálně, nality do měkkého jídla (jablečné pyré nebo vanilkový pudink) nebo smíchaný s tekutinou (voda, čokoládové mléko nebo dětská strava). Pro bližší informace týkající se přípravy a podávání přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi viz bod 6.6. Mísení jinak, než je doporučeno, je zodpovědností zdravotnického pracovníka nebo uživatele.

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi má být užíván s jídlem. Hořkou chuť po požití přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi lze zmírnit podáním arašídového másla, pomazánky z lískových ořechů nebo sirupu z černého rybízu ihned po požití přípravku.

Předepsanou dávku přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi lze podat gastrickou sondou po smísení s vodou, jak je uvedeno v bodu 6.6. Viz pokyny k podání léčiva gastrickou sondou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI, pak je nutno seznámit se s kontraindikacemi v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru.

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním, ať už k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo.

In vitro a *in vivo* studie prokázaly, že ritonavir je silným inhibitorem biotransformací zprostředkovaných CYP3A a CYP2D6. U následujících léčiv je kontraindikováno jejich společné užití s ritonavirem a není-li uvedeno jinak, je užití kontraindikováno na základě schopnosti ritonaviru inhibovat metabolismus souběžně užívaného léčivého přípravku, což se následně projeví zvýšením expozice souběžně užívaného léčivého přípravku a rizika klinicky významných nežádoucích účinků.

Schopnost ritonaviru ovlivňovat enzymy může být závislá na dávce. U některých přípravků mohou být kontraindikace významnější v případě, kdy je ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo, než když je použit k optimalizaci farmakokinetiky (např. rifabutin a vorikonazol).

Třída léčivých přípravků	Léčivé přípravky ve třídě	Odůvodnění
Zvýšení nebo snížení hladin současně užívaných léčivých přípravků		
Antagonisté α_1 -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, což může vést k závažné hypotenzi (viz bod 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu. Riziko závažného útlumu dýchání nebo hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antianginózní přípravky	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Zvýšení plazmatických koncentrací neratinibu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.5).
	Venetoklax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidinu. Riziko arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové a ritonaviru.

Antimykotika	Vorikonazol	Souběžné podávání ritonaviru (400 mg dvakrát denně a více) a vorikonazolu je kontraindikováno z důvodu snížení plazmatických koncentrací a možné ztráty účinku vorikonazolu (viz bod 4.5).
Antiuratika	Kolchicin	Možné riziko vzniku závažných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Riziko závažných arytmií u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antimykobakteriální léčiva	Rifabutin	Souběžné podávání ritonaviru (500 mg dvakrát denně), který je podáván v antiretrovirových dávkách a rifabutinu z důvodu zvýšení koncentrací rifabutinu v séru a rizika nežádoucích účinků, včetně uveitidy (viz bod 4.4). Doporučení týkající se podávání ritonaviru v dávkách k optimalizaci farmakokinetiky spolu s rifabutinem jsou uvedena v bodu 4.5.
Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu a pimozidu. Riziko závažných hematologických abnormalit či jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné podávání s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).
Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů, vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie.
GI prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Riziko závažných arytmií u tohoto přípravku tudíž vzrůstá.
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů		
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu; zvýšení rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitor mikrozomálního triacylglycerolového transferového proteinu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené plazmatické koncentrace lomitapidu (viz bod 4.5).
Inhibitory PDE5	Avanafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Je kontraindikován v případě, že je podáván k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH). Zvýšení

		plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko možných nežádoucích účinků vyvolaných sildenafilem (jež zahrnují hypotenzi a synkopu). Viz body 4.4 a 4.5 pro současné užívání sildenafilu u pacientů s erektilní dysfunkcí.
	Vardenafil	Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).
Sedativa/hypnotika	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně podaný midazolam a triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Riziko extrémní sedace a útlumu dýchání u těchto přípravků tudíž vzrůstá. (Pro upozornění týkající se parenterálního podání midazolamu viz bod 4.5.)
Snížení hladiny léčivého přípravku obsahujícího ritonavir		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků ritonaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ritonavir neléčí infekci HIV-1 nebo AIDS. U pacientů, užívajících ritonavir nebo jiná antiretrovirová léčiva, se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace, související s infekcí HIV-1.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky s jinými PI, pak je vhodné vzít v úvahu úplný výčet upozornění a opatření pro užití vztahujících se ke konkrétnímu PI, proto je třeba seznámit se se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) příslušného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo nebo k optimalizaci farmakokinetiky

Pacienti s chronickým průjmem nebo malabsorpcí

Mimořádné sledování se doporučuje u pacientů, u kterých se objeví průjem. Vzhledem k relativně častému výskytu průjmů během léčby ritonavirem by mohlo dojít ke snížené absorpci a účinnosti (způsobené nižší compliance) ritonaviru nebo jiných současně podávaných léčivých přípravků. Těžké přetrvávající zvracení a/nebo průjem při léčbě ritonavirem může též zhoršit renální funkci. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorovat renální funkci.

Hemofilie

U pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byla podána další dávka faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy, případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilií si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

O pankreatitidě je nutno uvažovat, pokud klinické příznaky (nauzea, zvracení, bolest břicha) nebo patologické laboratorní nálezy (jako je zvýšení sérové lipázy nebo amylázy) naznačují možnost vzniku tohoto onemocnění. Pacienti s těmito příznaky nebo nálezy musí být vyšetřeni a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy musí být léčba přípravkem Norvir ukončena (viz bod 4.8).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může vést ke klinicky závažným stavům nebo ke zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní reaktivací byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

Onemocnění jater

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně probíhající antivirové léčby pro hepatitidu B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitida, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater a mají být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví průkaz zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

Onemocnění ledvin

Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance (viz také bod 4.2).

Při užití tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) v klinické praxi byly hlášeny případy selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Nesprávné užití léčivého přípravku

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému výpočtu dávky přípravku Norvir, předepsanému pořadí jednotlivých přípravků a informacím pro podávání přípravku, aby se minimalizovalo riziko chyb při nesprávném užití léčivého přípravku a poddávkování. Toto je obzvláště důležité u kojenců a malých dětí.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Prodloužení PR intervalu

Ukázalo se, že u některých zdravých dospělých subjektů ritonavir způsobuje mírné, asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním postižením srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž se ví, že

způsobují prodloužení PR intervalu (jako verapamil nebo atazanavir), byly při užívání ritonaviru hlášeny vzácné případy atrioventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být příjem Norvir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Podávání ritonaviru jako antiretrovirového léčiva

Následující upozornění a opatření pro použití je třeba vzít v úvahu, jestliže je ritonavir užíván jako antiretrovirové léčivo. Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky v dávkách 100 mg a 200 mg, nelze jednoznačně říci, že následující upozornění a opatření pro použití pro něj rovněž platí. Jestliže je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky, pak je třeba vzít v úvahu úplný výčet upozornění a zvláštních opatření pro použití konkrétního PI, je tedy nutné seznámit se s bodem 4.4 v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) daného PI, aby bylo možné říci, zda níže uvedené informace v tomto případě platí.

Inhibitory PDE5

Obzvláštní pozornost má být věnována při preskripci sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím ritonavir. Současné podávání ritonaviru a těchto léčivých přípravků může podstatně zvýšit jejich koncentraci a vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako jsou hypotenze a protražovaná erekce (viz bod 4.5). Současné užívání avanafilu nebo vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání sildenafilu spolu s ritonavirem je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reductázy simvastatinu a lovastatinu probíhá ve velké míře přes CYP3A, současné užívání ritonaviru se simvastatinem nebo lovastatinem se tudíž nedoporučuje, vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Pokud se ritonavir užívá současně s atorvastatinem, který je v menším rozsahu metabolizován pomocí CYP3A, je rovněž nutná opatrnost a zvážení snížení dávky. Ačkoli eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při současném užívání spolu s ritonavirem, podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo, mají být užívány nejnižší možné dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem se nepředpokládají. Pokud je léčba inhibitorem HMG-CoA reductázy indikována, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Kolchicin

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

Digoxin

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování ritonaviru u pacientů užívajících digoxin, protože se předpokládá, že společné podávání ritonaviru s digoxinem povede ke zvýšení hladin digoxinu. Zvýšené hladiny digoxinu se mohou časem snižovat (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří při zahájení terapie ritonavirem již digoxin užívají, má být dávka digoxinu snížena na polovinu jejich normální dávky. Tyto pacienty je nutné sledovat pečlivěji než obvykle po dobu několika týdnů po zahájení společného podávání ritonaviru a digoxinu.

U pacientů, kteří při zahájení terapie digoxinem již užívají ritonavir, se léčba digoxinem zahajuje více pozvolna než obvykle. Hladiny digoxinu je v tomto období nutné monitorovat intenzivněji než obvykle a podle potřeby dávky upravovat, a to na základě klinických a elektrokardiografických nálezů a dle hladin digoxinu.

Ethinylestradiol

Jestliže je ritonavir, ať už v terapeutických či nízkých dávkách, užíván společně s kontraceptivy, jež obsahují ethinylestradiol, pak pravděpodobně snižuje jejich účinek a mění profil děložního krvácení. Je tedy vhodné zvážit užití bariérové nebo jiné nehormonální formy antikoncepce.

Glukokortikoidy

Souběžné podávání ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Trazodon

Při předepisování ritonaviru u pacientů léčených trazodonem je nutná zvláštní opatrnost. Trazodon je substrátem CYP3A4 a předpokládá se, že jeho podávání spolu s ritonavirem povede ke zvýšení hladin trazodonu. V interakčních studiích s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa (viz bod 4.5).

Rivaroxaban

Podání ritonaviru se u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšeného krvácení (viz bod 4.5).

Riocigvát

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 4.5).

Vorapaxar

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice vorapaxaru (viz bod 4.5).

Bedachilin

Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteáz, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinaci bedachilinu s ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.5 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).

Delamanid

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společně podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Výčty interakcí HIV-proteázových inhibitorů, současně užívaných s ritonavirem v nízkých dávkách, jsou závislé na konkrétním současně užívaném proteázovém inhibitoru.

Pro popis mechanismu a možných mechanismů, týkajících se výčtu interakcí jiných PI viz bod 4.5. Seznamte se, prosím, také se souhrnem údajů o přípravku příslušného posíleného PI.

Sachinavir

Ritonavir nemá být užíván v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. Ukázalo se, že vyšší dávky ritonaviru jsou spojeny s nárůstem incidence nežádoucích účinků. Společné užívání sachinaviru a ritonaviru vedlo k závažným nežádoucím účinkům, zejména k diabetické ketoacidóze a poruchám jater, zvláště u pacientů s preexistujícím onemocněním jater.

Sachinavir/ritonavir nemá být užíván společně s rifampicinem, vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity (projevující se jako zvýšení jaterních aminotransferáz), jsou-li tyto tři přípravky podávány současně (viz bod 4.5).

Tipranavir

Společné užívání tipranaviru s ritonavirem v dávce 200 mg bylo spojeno s hlášenými klinicky prokázané hepatitidy a dekompenzace jater, včetně fatálních případů. Mimořádné pozornosti je zapotřebí u pacientů se současným chronickým onemocněním hepatitidy B nebo C, neboť u těchto pacientů existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.

Ritonavir nemá být užíván v dávkách nižších než 200 mg dvakrát denně, vzhledem k tomu, že může pozměnit spektrum účinků této kombinace.

Fosamprenavir

Společné užívání fosamprenaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Užívání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil této kombinace a není tudíž doporučováno.

Atazanavir

Společné užívání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky hodnoceno. Podávání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinemie) a není tudíž doporučováno. Pouze pokud jsou atazanavir v kombinaci s ritonavirem podávány současně s efavirenzem, lze zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. V tomto případě je nutná pečlivá klinická kontrola. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci s následující posloupností: CYP3A4 > CYP2D6. Současné užívání ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací jiných léčivých přípravků, jež mohou zvyšovat nebo prodlužovat jeho terapeutické a nežádoucí účinky. U vybraných léčivých přípravků (jako např. alprazolam) může inhibiční vliv ritonaviru na CYP3A4 časem klesat. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu a může tento transportér inhibovat. Inhibiční vliv ritonaviru (ať už s či bez jiného proteázového inhibitoru) na aktivitu P-gp může časem klesat (viz digoxin a fexofenadin v tabulce níže „Účinky ritonaviru na neantiretrovirové léčivé přípravky“). Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci, kterou zajišťuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čímž zvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito cestami a může vést ke snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí při podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky, jsou rovněž obsaženy v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny ritonaviru

Sérové koncentrace ritonaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků, obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což je dáno indukcí enzymů lékového metabolismu třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované proto nesmějí být užívány v kombinaci s ritonavirem. Pokud již pacient užívá třezalku tečkovanou, její užívání má být ukončeno a pokud je to možné, mají se zkontrolovat hladiny viru. Při ukončení léčby třezalkou tečkovanou může dojít k vzestupu hladin ritonaviru. Dávku ritonaviru je pak nutné upravit. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru mohou být ovlivněny vybraným současně užívaným léčivým přípravkem (např. delavirdinem, efavirenzem, fenytoinem a rifampicinem). Tyto interakce jsou uvedeny v lékových interakcích v níže uvedené tabulce.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivňovány použitím ritonaviru

Interakce mezi ritonavirem a inhibitory proteázy, antiretrovirovými léčivy jinými než jsou inhibitory proteázy a jinými neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vyjmenovány v tabulkách níže. Tento seznam není úplný ani konečný. Je třeba si prostudovat jednotlivá SmPC.

Lékové interakce – ritonavir s inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost amprenaviru v dávce 600 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku amprenaviru.					
Atazanavir	300 à 24 hod.	100 à 24 hod.	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2krát	↑ 11krát ↑ 3–7krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně v léčbě již dříve léčených pacientů. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku atazanaviru.					
Darunavir	600, jednorázově	100 à 12 hod.	Darunavir	↑ 14krát	
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny darunaviru v důsledku inhibice CYP3A. Darunavir musí být užíván spolu s ritonavirem k zajištění jeho terapeutického účinku. Užívání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně spolu s darunavirem nebylo studováno. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku darunaviru.					
Fosamprenavir	700 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir	↑ 2,4krát	↑ 11krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru (pocházejícího z fosamprenaviru) v důsledku inhibice CYP3A4. Fosamprenavir musí být podáván s ritonavirem, aby byl zajištěn jeho léčebný účinek. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost fosamprenaviru v dávce 700 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Podávání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně společně s fosamprenavirem nebylo zkoumáno. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku fosamprenaviru.					
Indinavir	800 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Indinavir ³	↔	↑ 4krát
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje sérové hladiny indinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. V případě současného podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) a indinaviru (800 mg dvakrát denně) dbejte opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku nefrolitiázy.

Nelfinavir	1 250 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 20–39 %	ND
	750, jednorázově	500 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje sérové hladiny nelfinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně.

Sachinavir	1 000 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Sachinavir ⁴	↑ 15krát	↑ 5krát
			Ritonavir	↔	↔
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Sachinavir ⁴	↑ 17krát	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje sérové hladiny sachinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Sachinavir má být podáván pouze v kombinaci s ritonavirem. Ritonavir v dávce 100 mg dvakrát denně současně se sachinavirem v dávce 1 000 mg dvakrát denně zajišťuje systémovou expozici sachinaviru v průběhu 24 hodin, jež je stejná nebo větší než ta, dosažená sachinavirem v dávce 1 200 mg třikrát denně bez užití ritonaviru.

V klinické studii zkoumající vzájemné působení rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně a sachinaviru v dávce 1 000 mg spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně byl u zdravých dobrovolníků po 1 až 5 dnech souběžného podávání těchto přípravků zaznamenán výskyt těžké hepatocelulární toxicity se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz, které dosáhly až více než 20násobku horní hranice normy. Vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity nemá být tedy sachinavir/ritonavir podáván společně s rifampicinem.

Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro sachinavir.

Tipranavir	500 à 12 hod.	200 à 12 hod.	Tipranavir	↑ 11krát	↑ 29krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND

Ritonavir zvyšuje sérové hladiny tipranaviru v důsledku inhibice CYP3A.

Tipranavir musí být podáván s malou dávkou ritonaviru, aby byl zajištěn léčebný účinek. Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně nemají být podávány současně s tipranavirem, neboť mohou pozměňovat účinnost této kombinace.

Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku tipranaviru.

ND: nestanoveno.

1. Na základě zkřížené studie srovnání s 1 200 mg amprenaviru dvakrát denně samostatně.
2. Na základě zkřížené studie srovnání se 400 mg atazanaviru jednou denně samostatně.
3. Na základě zkřížené studie srovnání s 800 mg indinaviru třikrát denně samostatně.
4. Na základě zkřížené studie srovnání s 600 mg sachinaviru třikrát denně samostatně.

Lékové interakce – ritonavir a antiretrovirová léčiva jiná než inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Didanosin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod. o 2 hod. později	Didanosin	↓ 13 %	↔
Vzhledem k tomu, že ritonavir nemá být podáván s jídlem a didanosin má být užíván nalačno, má být mezi užitím těchto dvou látek zachován odstup 2,5 hod. Úprava dávky by neměla být nutná.					
Delavirdin	400 à 8 hod.	600 à 12 hod.	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Farmakokinetika delavirdinu se na základě srovnání dřívějších údajů nezdála být ovlivněna ritonavirem. Při současném užívání s delavirdinem lze zvážit snížení dávky ritonaviru.					
Efavirenz	600 à 24 hod.	500 à 12 hod.	Efavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
Vyšší četnost nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestézie) a laboratorní změny (zvýšené jaterní enzymy) byly zaznamenány při současném podávání efavirenzu a ritonaviru podávaném jako antiretrovirové léčivo.					
Maravirok	100 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být užíván spolu s ritonavirem ke zvýšení expozice maraviroku. Bližší informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.					
Nevirapin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod.	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Současné podávání ritonaviru a nevirapinu nevede ke klinicky zjevným změnám ve farmakokinetice, jak nevirapinu, tak ritonaviru.					
Raltegravir	400, jednorázově	100 à 12 hod.	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Současné podávání ritonaviru a raltegraviru vede k nevelkému snížení hladin raltegraviru.					
Zidovudin	200 à 8 hod.	300 à 6 hod.	Zidovudin	↓ 25 %	ND
Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, jež vede k mírnému snížení hladin zidovudinu. Úprava dávky není nutná.					

ND: nestanoveno.

1. Na základě srovnání paralelních skupin.

Účinky ritonaviru na současně podávané neantiretrovirové léčivé přípravky

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C _{max} současně podávaného léčivého přípravku
Antagonisté α₁-adrenoreceptorů				
Alfuzosin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			

Deriváty amfetaminu				
Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrace amfetaminu a jeho derivátů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru v antiretrovirových dávkách se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin, norbuprenorfin, glukuronidované metabolity	16 à 24 hod.	100 à 12 hod.	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
Zvýšení plazmatických hladin buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamiky u populace opioidy tolerujících pacientů. Z tohoto důvodu není nutná úprava dávkování buprenorfinu nebo ritonaviru, jsou-li tyto dva podávány společně. Pokud je ritonavir užíván v kombinaci s dalším inhibitorem proteázy a buprenorfinem, pak je třeba se s údaji o dávkování seznámit v SmPC daného souběžně užívaného inhibitoru proteázy.				
Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Proto se při současném podávání fentanylu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (včetně dechového útlumu).			
Methadon ¹	5, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 36 %	↓ 38 %
Zvýšení dávek methadonu může být nutné při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky v důsledku indukce glukuronidace. Na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem má být zvážena úprava dávky.				
Morfin	Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně užívaným ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.			
Antianginózní přípravky				
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Digoxin	0,5; v jedné i.v. dávce	300 à 12 hod., 3 dny	↑ 86 %	ND
	0,4; v jedné perorální dávce	200 à 12 hod., 13 dní	↑ 22 %	↔
Tato interakce může být způsobena efluxem digoxinu, jež je zprostředkován modifikací P-glykoproteinu ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Zvýšená hladina digoxinu pozorovaná u pacientů užívajících ritonavir se může časem s rozvojem indukce snížit.				

Antiastmatika				
Theofylin ¹	3 mg/kg à 8 hod.	500 à 12 hod.	↓ 43 %	↓ 32 %
Zvýšené dávkování theofylinu může být nutné při současném podávání ritonaviru v důsledku indukce CYP1A2.				
Cytostatika a inhibitory kinázy				
Afatinib	20 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ 1 hod. před	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ společné podání	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./ 6 hod. poté	↑ 11 %	↑ 5 %
Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a akutní inhibici P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C _{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s přípravkem Norvir (viz SmPC pro afatinib). Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.				
Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je třeba se vyhnout současnému podávání abemaciklibu a přípravku Norvir. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro abemaciklib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k abemaciklibu.			
Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést k snížené expozici ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím účinkům včetně záchvatu. Současné užívání ritonaviru s apalutamidem se nedoporučuje.			
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s přípravkem Norvir. Doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny, pokud užívány spolu s ritonavirem, což vede k možnému zvýšení incidence nežádoucích účinků.			
Enkorafenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může zvýšit riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu. Je třeba se vyhnout současnému podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli bezpečnosti.			
Fostamatinib	Současné podávání fostamatinibu a ritonaviru může zvýšit expozici metabolitu fostamatinibu R406, což může vést k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou, jako jsou hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, vyhledejte doporučení o snížení dávky v SmPC pro fostamatinib.			
Ibrutinib	Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšení rizika toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je třeba se vyhnout současnému podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, je třeba snížit dávku ibrutinibu na 140 mg a pečlivě pacienta sledovat kvůli toxicitě.			

Neratinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Současné užívání neratinibu a přípravku Norvir je kontraindikováno z důvodu možných závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).
Venetoklax	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšenému riziku syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky (viz bod 4.3 a SmPC pro venetoklax). U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a jsou na stálé denní dávce venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu nejméně o 75 %, pokud je použit se silnými inhibitory CYP3A (informace o dávkování viz SmPC pro venetoklax).
Antikoagulancia	
Rivaroxaban	10, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 153 % ↑ 55 % Inhibice CYP3A a P-gp vede k zvýšení plazmatických hladin a farmakodynamického účinku rivaroxabanu, což může vést k zvýšenému riziku krvácení. Z tohoto důvodu se podání ritonaviru nedoporučuje u pacientů užívajících rivaroxaban.
Vorapaxar	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem. Je třeba se vyhnout společnému podávání vorapaxaru a přípravku Norvir (viz bod 4.4 a SmPC pro vorapaxar).
Warfarin S-warfarin R-warfarin	5, v jedné dávce 400 à 12 hod. ↑ 9 % ↓ 9 % ↓ 33 % ↔ Indukce CYP1A2 a CYP2C9 způsobuje snížení hladin R-warfarinu, zatímco u S-warfarinu podávaného současně s ritonavirem byl zaznamenán malý farmakokinetický účinek. Snížení hladin R-warfarinu může způsobovat pokles antikoagulační účinnosti, a proto se při současném podávání warfarinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky doporučuje sledovat antikoagulační parametry.
Antikonvulziva	
Karbamazepin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu. Při současném podávání karbamazepinu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Valproát, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo indukuje oxidaci pomocí CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatické koncentrace antikonvulziv. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léků s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků. Fenytoin může snižovat sérové hladiny ritonaviru.
Antidepressiva	
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo velmi pravděpodobně inhibuje CYP2D6, jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu či sertralinu. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léků s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).
Desipramin	100, v jedné 500 à 12 hod. ↑ 145 % ↑ 22 % perorální dávce AUC byla snížena o 15 % a Cmax 2-hydroxy- metabolitu byla snížena o 67 %. Snížené dávkování desipraminu se doporučuje při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo.

Trazodon	50, v jedné dávce 200 à 12 hod. ↑ 2,4krát ↑ 34 % Zvýšení incidence s trazodonem spojených nežádoucích účinků bylo zaznamenáno při současném podávání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Jestliže je trazodon podáván současně s ritonavirem, pak je třeba užívat tuto kombinaci s opatrností a trazodon zpočátku podávat v nejnižších dávkách a sledovat klinickou odpověď a toleranci.
Léčiva k léčbě dny	
Kolchicin	Při současném užívání kolchicinu a ritonaviru se očekává vzestup koncentrací kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4). Další informace naleznete v informaci o přípravku pro kolchicin.
Antihistaminika	
Astemizol, terfenadin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, je-li ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, což následně vede ke zvýšení koncentrací fexofenadinu. Zvýšené hladiny fexofenadinu se mohou s rozvojem indukce časem snižovat.
Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Proto se při současném podávání loratadinu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Antiinfektiva	
Kyselina fusidová	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak ritonaviru a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin ¹	150 denně 500 à 12 hod. ↑ 4krát ↑ 2,5krát
Metabolit 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin	↑ 38krát ↑ 16krát Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu je současné užití rifabutinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo kontraindikováno (viz bod 4.3). Snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně lze indikovat u vybraných PI při současném podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. Specifické doporučení o současném podávání inhibitoru proteázy můžete nalézt v souhrnu údajů o přípravku. Je potřeba zvážit použití oficiálních postupů vhodných pro léčbu tuberkulózy u HIV infikovaných pacientů.
Rifampicin	Ačkoli rifampicin může indukovat metabolismus ritonaviru, omezené údaje naznačují, že při užívání vysokých dávek ritonaviru (600 mg dvakrát denně) spolu s rifampicinem, je dodatečný indukční efekt rifampicinu (vedle vlastního efektu ritonaviru) malý a při vysokodávkové léčbě ritonavirem nemusí mít na hladiny ritonaviru klinicky významný vliv. Vliv ritonaviru na rifampicin není znám.

Vorikonazol	200 à 12 hod.	400 à 12 hod.	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 à 12 hod.	100 à 12 hod.	↓ 39 %	↓ 24 %
	Současné užití ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo a vorikonazolu je kontraindikováno z důvodu snížení koncentrací vorikonazolu (viz bod 4.3). Vorikonazol se nemá užívat současně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky, pokud zhodnocení poměru přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu neodůvodní.			
Atovachon	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci a jako důsledek lze očekávat snížení plazmatické koncentrace atovachonu. Proto se při současném podávání atovachonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků.			
Bedachilin	Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. Ve studii zaměřené na lékové interakce při jednorázové dávce bedachilinu a opakované dávce lopinaviru/ritonaviru byla hodnota AUC bedachilinu zvýšena o 22 %. Tento nárůst je pravděpodobně způsoben ritonavirem a výraznější účinek může být pozorován při dlouhodobém společném podávání. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci s ritonavirem. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).			
Klarithromycin	500 à 12 hod.	200 à 8 hod.	↑ 77 %	↑ 31 %
metabolit 14-OH-klarithromycin			↓ 100 %	↓ 99 %
	V důsledku velkého terapeutického okna klarithromycinu by nemuselo být nutné snižovat dávkování u pacientů s normální renální funkcí. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 g denně nemá být podáván současně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka snížena o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka snížena o 75 %.			
Delamanid	Není k dispozici žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. V klinické studii u zdravých dobrovolníků zkoumající vzájemné působení delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společné podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).			
Erythromycin, itraconazol	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu a itraconazolu. Proto se při současném podávání erythromycinu či itraconazolu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.			

Ketokonazol	200 denně 500 à 12 hod. ↑ 3,4krát ↑ 55 % Ritonavir inhibuje CYP3A zprostředkovaný metabolismus ketokonazolu. Vzhledem ke zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků by mělo být zváženo snížení dávky ketokonazolu při jeho současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.
Sulfamethoxazol/ trimethoprim ²	800/160, 500 à 12 hod. ↓ 20 %/↑ 20 % ↔ v jedné dávce Úprava dávkování sulfamethoxazolu/trimethoprimu v průběhu současné léčby ritonavirem by neměla být nutná.
Antipsychotika/neuroleptika	
Klozapin, pimoqid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu či pimozidu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Proto se při současném podávání těchto látek a antiretrovirových dávek ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Lurasidon	Předpokládá se nárůst koncentrací lurasidonu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s lurasonidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu. Současné podávání přípravku Norvir a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem (viz bod 4.3).
β₂-antagonisté (dlouhodobě působící)	
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a následkem toho lze očekávat významný vzestup plazmatických koncentrací salmeterolu. Z tohoto důvodu se současné podávání nedoporučuje.
Antagonisté kalciových kanálů	
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Antagonisté endotelinových receptorů	
Bosentan	Při současném užívání bosentanu a ritonaviru může u bosentanu dojít ke zvýšení jeho maximální koncentrace v ustáleném stavu (C _{max}) a plochy pod křivkou (AUC).
Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Společné podávání riocigvátu s přípravkem Norvir se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).
Námelové alkaloidy	
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methyleergometrin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
GI prokinetika	
Cisaprid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C

Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici P-glykoproteinu, BCRP a OATP1B ritonavirem. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru a přípravku Norvir se nedoporučuje z důvodu rizika zvýšení ALT, které souvisí se zvýšením expozice glekapreviru.
--------------------------	--

Inhibitory HCV proteázy

Simeprevir	200 à den	100 à 12 hod.	↑ 7,2krát	↑ 4,7krát
Ritonavir zvyšuje plazmatickou koncentraci simepreviru jako důsledek inhibice CYP3A4. Současné podání ritonaviru a simepreviru se nedoporučuje.				

Inhibitory HMG Co-A reduktázy

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Plazmatické koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jež jsou významně závislé na metabolismu pomocí CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou výrazně zvýšeny při současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou predisponovat ke vzniku myopatie včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých látek s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Atorvastatin je méně závislý na metabolismu CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při použití v kombinaci s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirového léčiva má být užívána nejnižší možná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem nejsou očekávány. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
---	--

Hormonální kontraceptiva

Ethinylestradiol	50 mikrogramů, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 40 %	↓ 32 %
V důsledku snížení koncentrací ethinylestradiolu při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky má být používána bariérová nebo nehormonální forma antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost kontraceptiv obsahujících estradiol (viz bod 4.4).				

Imunosupresiva

Cyklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Proto je při současném podávání těchto látek a ritonaviru doporučováno pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
-------------------------------------	--

Léčiva ovlivňující hladinu lipidů

Lomitapid	Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, se silnými inhibitory se jeho expozice zvyšuje přibližně 27krát. Předpokládá se nárůst koncentrací lomitapidu v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání přípravku Norvir s lomitapidem je kontraindikováno (viz SmPC pro lomitapid) (viz bod 4.3).
-----------	--

Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)

Avanafil	50, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 13krát	↑ 2,4krát
Současné užití avanafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).				

Sildenafil	100, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↑ 11krát	↑ 4krát	Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin (viz také bod 4.4). Současné podávání sildenafilu a ritonaviru je kontraindikováno u pacientů s plicní hypertenzí (viz bod 4.3).
Tadalafil	20, v jedné dávce	200 à 12 hod.	↑ 124 %	↔	Je třeba věnovat pozornost současnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky při současném snížení dávek na ne více než 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků (viz bod 4.4). Pokud je tadalafil v kombinaci s ritonavirem užíván u pacientů s plicní arteriální hypertenzí je nutné seznámit se se souhrnem údajů o přípravku pro tadalafil.
Vardenafil	5, v jedné dávce	600 à 12 hod.	↑ 49krát	↑ 13krát	Současné užití vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Sedativa/hypnotika					
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně a parenterálně podaný midazolam	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3). Midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s přípravkem Norvir může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání přípravku Norvir s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto nemá být přípravek Norvir podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání přípravku Norvir s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3–4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání přípravku Norvir s parenterálním midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.				
Triazolam	0,125, v jedné dávce	200; 4 dávky	↑ > 20krát	↑ 87 %	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Pethidin	50, v jedné perorální dávce	500 à 12 hod.	↓ 62 %	↓ 59 %	
Metabolit norpethidin			↑ 47 %	↑ 87 %	Užívání pethidinu s ritonavirem je kontraindikováno v důsledku zvýšených koncentrací metabolitu pethidinu, čili norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty), viz bod 4.3.

Alprazolam	1, v jedné dávce	200 à 12 hod.; 500 à 12 hod.,	2 dny 10 dní	↑2,5krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
Metabolismus alprazolamu byl po zahájení terapie ritonavirem inhibován. Po 10 dnech užívání ritonaviru u něj již nebyly žádné inhibiční účinky pozorovány. Dbejte zvýšené pozornosti v průběhu prvních několika dní současného podávání alprazolamu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, než dojde k rozvoji indukce metabolismu alprazolamu.					
Buspiron	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Proto se při současném podávání buspironu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.				
Hypnotika					
Zolpidem	5	200; 4 dávky		↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem a ritonavir mohou být podávány současně při pečlivém sledování případných nadměrných sedativních účinků.					
Přípravky k odvykání kouření					
Bupropion	150	100 à 12 hod.		↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 hod.		↓ 66 %	↓ 62 %
Bupropion je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2B6. Při současném užívání bupropionu spolu s opakovaným podáváním ritonaviru lze očekávat snížení hladin bupropionu. Tyto účinky pravděpodobně způsobuje indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože u ritonaviru byla pozorována inhibice CYP2B6 <i>in vitro</i> , doporučené dávky bupropionu nemají být překročeny. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru, nebyla při krátkodobém užívání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) pozorována žádná významná interakce s bupropionem, předpokládané snížení koncentrací bupropionu může mít nástup několik dní po zahájení současného užívání ritonaviru.					
Steroidy					
Inhalační, injekční nebo intranasální flutikason-propionát, budesonid, triamcinolon	Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (ve výše uvedené studii bylo zjištěno, že plazmatické hladiny kortizolu byly sníženy o 86 %) byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou CYP3A, např. budesonidem a triamcinolonem. Následkem toho se souběžné užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklomethason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu) než obvykle.				
Dexamethason	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Proto se při současném podávání dexamethasonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.				

Prednisolon	20	200 à 12 hod.	↑ 28 %	↑ 9 %
Při současném podávání prednisolonu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech podávání spolu s ritonavirem, resp. o 28 % po 14 dnech podávání.				
Substituční léčba hormony štítné žlázy				
Levothyroxin	Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující možnou interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. U pacientů léčených levothyroxinem mají být monitorovány hladiny TSH minimálně první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.			
ND: nestanoveno				
1. Na základě srovnání paralelních skupin.				
2. Při současném podávání sulfamethoxazolu a trimethoprimu.				

Kardiologické a neurologické příhody byly popsány při současném podávání ritonaviru s disopyramidem, mexiletinem nebo nefezadonem. Nelze proto vyloučit možné lékové interakce.

Vzhledem k tomu, že mimo výše jmenované interakce je ritonavir navíc silně vázán na bílkoviny, je třeba zvážit možnost zvýšení jeho terapeutických nebo toxických účinků při jeho vytěsnění z vazby na bílkoviny jiným současně podaným léčivým přípravkem.

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Důležité informace, týkající se lékových interakcí v situaci, kdy je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jsou také obsaženy v souhrnu údajů o přípravku současně užívaného proteázového inhibitoru.

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů (např. omeprazol nebo ranitidin) mohou snižovat koncentrace současně užívaných proteázových inhibitorů. Specifické informace, týkající se vlivu současného užívání přípravků na překyselení žaludku naleznete v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného proteázového inhibitoru. Na základě interakčních studií s proteázovými inhibitory a přidaným ritonavirem (lopinavir/ritonavir, atazanavir) lze říci, že i přes mírné změny expozice (přibližně 6–18 %), současné užívání omeprazolu nebo ranitidinu účinnost ritonaviru, užívaného k optimalizaci farmakokinetiky, významně neovlivňuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství bylo působení ritonaviru vystaveno velké množství těhotných žen (6 100 živě narozených dětí). Z nich bylo 2 800 živě narozených dětí vystaveno jeho působení v prvním trimestru. Tyto údaje se z velké většiny vztahují k expozici ritonaviru, kdy byl užíván v kombinované terapii a nikoli v jeho terapeutických dávkách, ale v nižším dávkovacím schématu jakožto prostředek k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI. Tyto údaje nenaznačují vzestup v počtu defektů u narozených dětí ve srovnání s počty defektů u dětí v běžné populaci, které eviduje registr vrozených vad. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Norvir může být používán v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

Ritonavir negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby je proto třeba používat jinou, účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v mateřském mléce.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu ritonaviru na kojené dítě nebo o vlivu léčiva na tvorbu mléka. Z důvodu možnosti (1) přenosu HIV (u HIV negativních dětí), (2) rozvoje virové rezistence

(u HIV pozitivních dětí) a (3) závažných nežádoucích účinků u kojených dětí nemají ženy, které žijí s virem HIV, kojit děti, pokud užívají přípravek Norvir.

Fertilita

Nebyl zjištěn žádný účinek ritonaviru na fertilitu. Studie provedené na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě jsou známým nežádoucím účinkem, který je třeba vzít v úvahu při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky závisí na konkrétním současně užívaném PI. S informacemi o nežádoucích účincích se seznamte v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, užívajících ritonavir samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky, byly gastrointestinální nežádoucí účinky (včetně průjmů, nauzey, zvracení, bolestí břicha (epi- a hypogastria)), neurologické poruchy (včetně parestézie a orální parestézie) a únava/astenie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky střední až závažné intenzity s možným nebo pravděpodobným vztahem k ritonaviru. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je uvedena neznámá frekvence výskytu, byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh		
Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů, zvýšení počtu eosinofilů, trombocytopenie
	Méně časté	Vzestup počtu neutrofilů
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita včetně kopřivky a otoku obličejů
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, dna, edém a periferní edém, dehydratace (obvykle spojená s gastrointestinálními symptomy)

	Méně časté	Diabetes mellitus
	Vzácné	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie, orální a periferní parestézie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie
	Časté	Nespavost, úzkost, zmatenost, poruchy pozornosti, synkopa, záchvaty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze včetně ortostatické hypotenze, chladná akra končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Faryngitida, orofaryngeální bolest, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha (epi- a hypogastria), nauzea, průjem (včetně závažného, s elektrolytovou dysbalancí), zvracení, dyspepsie
	Časté	Anorexie, flatulence, ulcerace v ústní dutině, gastrointestinální krvácení, gastroesofageální refluxní choroba, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitida (včetně zvýšení AST, ALT, GGT), zvýšení bilirubinu v krvi (včetně žloutenky)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulopapulární)
	Časté	Akné
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie a bolest zad
	Časté	Myozitida, rhabdomyolýza, myalgie, myopatie/zvýšení CPK
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšené močení, porucha ledvin (např. oligurie, zvýšení kreatininu)
	Méně časté	Akutní renální selhání
	Není známo	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava včetně astenie, zrudnutí, pocity horka
	Časté	Horečka, úbytek tělesné hmotnosti
Vyšetření	Časté	Zvýšení amylázy, pokles koncentrace volného a celkového thyroxinu
	Méně časté	Zvýšení glykemie, zvýšení koncentrace magnesia, zvýšení alkalické fosfatázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky se vyskytlo zvýšení jaterních aminotransferáz na hodnoty vyšší než je pětinašobek horní hranice normálních hodnot, klinická hepatitida a žloutenka.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak doba do jejich nástupu je více variabilní, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených ritonavirem byla pozorována pankreatitida, a to i u těch, u nichž došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. V některých případech mělo toto onemocnění až fatální průběh. Pacienti s pokročilou formou HIV mohou mít riziko zvýšení triacylglycerolů a pankreatitidy (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Norvir u dětí ve věku 2 let a starších je podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušeností s předávkováním člověka ritonavirem je málo. Jeden pacient během klinických zkoušek užíval 1 500 mg/den ritonaviru po dva dny. Pociťoval parestzie, které zmizely po snížení dávek. Byl hlášen případ renálního selhání s eosinofilii.

Známky toxicity pozorované u zvířat (myši a potkanů) zahrnovaly sníženou aktivitu, ataxii, dyspnoe a třes.

Léčba

Při předávkování ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má spočívat v základních podpůrných opatřeních, jako jsou monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k charakteru rozpustnosti a možnosti vylučování střevem je doporučováno provést gastrointestinální laváž a podat živočišné uhlí. Protože ritonavir je metabolizován hlavně játry a je značně vázán na bílkoviny, je málo pravděpodobné, že by dialýzou bylo odstraněno významné množství léku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz,
ATC kód: J05AE03

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Ritonavirem indukované vystupňování farmakokinetiky vychází z působení ritonaviru jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň zvýšení závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný proteázový inhibitor metabolizován a na zásahu současně užívaného proteázového inhibitoru do metabolismu ritonaviru. Maximální inhibice metabolismu současně užívaného proteázového inhibitoru je obecně dosaženo při užití ritonaviru v dávkách od 100 mg denně do 200 mg dvakrát denně a závisí na současně užívaném proteázovém inhibitoru. Další informace o účincích ritonaviru na metabolismus současně užívaného proteázového inhibitoru viz bod 4.5 a také se s nimi seznámte v souhrnu údajů o přípravku příslušného současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Ritonavir je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. Ritonavir působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy.

Ritonavir byl prvním proteázovým inhibitorem (schválen v roce 1996), jehož účinnost byla prokázána ve studii s klinickými výstupy. Nicméně z důvodu schopnosti ritonaviru působit inhibičně na metabolismus, je v klinické praxi užíván převážně k optimalizaci farmakokinetiky jiných proteázových inhibitorů (viz bod 4.2).

Projevy na elektrokardiogramu

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 45 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo ve dni 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrná odchylka QTcF intervalu (při 95% horní hranici spolehlivosti) byla u pacientů užívajících placebo 5,5 v porovnání se 7,6 u pacientů, jež užívali ritonavir v dávce 400 mg dvakrát denně. Expozice ritonaviru ve dni 3 byla přibližně 1,5krát vyšší než ta, která byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování 600 mg dvakrát denně. U žádného ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu přes potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících ritonavir ve stejné studii ve dni 3. Průměrné odchylky PR intervalu od výchozí hodnoty se ve 12hodinovém intervalu po podání pohybovaly v rozmezí 11,0 až 24,0 ms. Maximální PR interval dosahoval 252 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

Rezistence

In vitro byly od pacientů léčených terapeutickými dávkami ritonaviru vyselektovány a izolovány ritonavir-rezistentní klony HIV-1.

Redukce antiretrovirální aktivity ritonaviru je primárně spojena s mutací proteázy V82 A/F/T/S a I84V. Nahromadění jiných mutací genu proteázy (včetně těch na pozicích 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) může také přispět k rezistenci na ritonavir. Obecně lze říci, že pokud dojde k nahromadění mutací, jež jsou spojeny s rezistencí na ritonavir, může citlivost k jiným vybraným PI v důsledku zkřížené rezistence klesat. Seznámte se se specifickými údaji týkajícími se mutací proteázy, jež jsou spojeny se sníženou odpovědí na tyto léčivé látky v souhrnu údajů o přípravku či v oficiálních kontinuálně aktualizovaných zprávách, týkajících se ostatních proteázových inhibitorů.

Klinické farmakodynamické údaje

V několika studiích na HIV-1 infikovaných pacientech byly posuzovány účinky ritonaviru (samotného nebo v kombinaci s jiným antiretrovirokem) na některé biologické ukazatele aktivity onemocnění, jako jsou počet CD4 lymfocytů a množství virové RNA. Nejvýznamnější studie jsou uvedeny dále.

Užití u dospělých

Během kontrolované studie, dokončené v roce 1996, s ritonavirem jakožto aditivní terapií HIV-1 infikovaných pacientů intenzivně léčených nukleosidovými analogy s počtem CD4 lymfocytů ≤ 100 buněk/ μ l došlo ke snížení mortality a příznaků onemocnění AIDS. Výchozí hladina HIV RNA se v průběhu 16 týdnů změnila v průměru o $-0,79 \log_{10}$ (maximální průměrný pokles: $1,29 \log_{10}$) ve skupině užívající ritonavir. V kontrolní skupině to bylo $-0,01 \log_{10}$. Nejčastěji užívanými nukleosidy byly v této studii zidovudin, stavudin, didanosin a zalcitabin.

Ritonavir sám nebo v kombinaci se zidovudinem snížil virovou nálož v plazmě a zvýšil počet CD4 lymfocytů ve studii, dokončené v roce 1996, u pacientů s méně pokročilou HIV-1 infekcí (200–500 CD4 buněk/ μ l), kteří předtím nedostávali antiretrovirovou léčbu. Průměrná změna výchozí hladiny HIV RNA za 48 týdnů byla ve skupině léčené jen ritonavirem $-0,88 \log_{10}$ oproti $-0,66 \log_{10}$ ve skupině léčené kombinací ritonaviru se zidovudinem a oproti $-0,42 \log_{10}$ při podávání samotného zidovudinu.

Pokračování v léčbě ritonavirem je však nutno vyhodnotit podle virové nálože, vzhledem k možnosti vzniku náhlé rezistence, jak je popsáno v bodě 4.1 Terapeutické indikace.

Užití v pediatrii

V otevřené studii, dokončené v roce 1998, u klinicky stabilních dětí infikovaných virem HIV byl zjištěn po 48 týdenní léčbě signifikantní rozdíl ($p = 0,03$) v detekovatelných hladinách RNA při užití léčebného režimu se třemi léky (ritonavir, zidovudin a lamivudin).

Ve studii, dokončené v roce 2003, byl u 50 dětí ve věku od 4 týdnů do 2 let, infikovaných HIV-1, dosud neléčených proteázovými inhibitory a lamivudinem, ritonavir užíván v dávkách 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin společně se zidovudinem v dávce 160 mg/m² každých 8 hodin a lamivudinem v dávce 4 mg/kg každých 12 hodin. V intent-to-treat analýzách dosáhlo 72 % pacientů snížení HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml v 16. týdnu a 36 % pacientů tohoto výsledku ve 104. týdnu. Odpověď byla shodná u obou dávkovacích režimů a napříč celým věkovým spektrem pacientů.

Ve studii dokončené v roce 2000 byl 76 HIV-1 pozitivním dětem ve věku 6 měsíců až 12 let, které nebyly předtím proteázovými inhibitory či lamivudinem a/nebo stavudinem léčeny, podáván ritonavir v dávce 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin současně s lamivudinem a stavudinem. Dle analýz „Intent to treat“ (analýza podle původního léčebného záměru) došlo v týdnu 48 u 50 % dětí ve skupině užívající dávku 350 mg/m² a u 57 % dětí ve skupině užívající dávku 450 mg/m² ke snížení počtu kopií HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dosud nebylo možné stanovit rozsah absorpce a absolutní biologickou dostupnost, neboť neexistuje parenterální forma ritonaviru. Farmakokinetika opakovaných dávek ritonaviru byla sledována u HIV pozitivních nehladovějících dospělých dobrovolníků. Akumulace ritonaviru je po opakovaných dávkách o něco nižší, než by se očekávalo podle parametrů jedné dávky. Je to způsobeno nárůstem zdánlivé clearance (Cl/F) v závislosti na dávce a na čase. Hladina ritonaviru po čase klesla nejspíše indukci enzymů, ale do konce 2. týdne se stabilizovala. Čas, potřebný k dosažení maximální koncentrace (T_{max}), zůstával konstantní i se stoupající dávkou přibližně na 4 hodinách. Renální clearance byla v průměru nižší než 0,1 l/hod a byla poměrně stabilní v celém dávkovacím rozmezí.

Farmakokinetické parametry, které byly pozorovány v různých dávkovacích režimech samostatně podaného ritonaviru, jsou uvedeny v tabulce níže.

Rozpis dávkovacích režimů ritonaviru

	100 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně ¹	200 mg jednou denně	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
C _{max} (μg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (μg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 nebo 24 hod} (μg.hod/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (hod)	~5	~5	~4	~8	~3 až 5
Cl/F (l/hod)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹Hodnoty jsou uvedeny ve formě aritmetických průměrů. Poznámka: ritonavir byl ve všech uvedených dávkovacích režimech podáván po jídle.

Vliv potravy na perorální absorpci

Podání jednorázové dávky 100 mg ritonaviru prášku pro perorální suspenzi se středně tučným jídlem (617 kcal, 29 % kalorií z tuku) bylo spojeno s průměrným snížením AUC_{inf} a C_{max} ritonaviru o 23, resp. 39 %, vzhledem k podání nalačno. Podání s vysoce tučným jídlem (917 kcal, 60 % kalorií z tuku) bylo spojeno s průměrným snížením AUC_{inf} a C_{max} ritonaviru o 32, resp. 49 %, vzhledem k podání nalačno.

Distribuce

Po jedné dávce 600 mg činí zdánlivý distribuční objem (V_B/F) ritonaviru přibližně 20–40 l. Vazba ritonaviru na bílkoviny lidské plazmy byla zhruba 98–99 % a je konstantní v rozmezí koncentrací 1,0–100 μg/ml. Ritonavir se váže se srovnatelnou afinitou ke kyselému α1-glykoproteinu (AAG) a lidskému sérovému albuminu (HSA).

Studie tkáňové distribuce u potkanů pomocí ¹⁴C značeného ritonaviru prokázaly nejvyšší koncentrace v játrech, nadledvinkách, pankreatu, ledvinách a štítné žláze. Hodnoty poměru distribuce v tkáních a plazmě okolo 1, které byly naměřeny v lymfatických uzlinách potkanů, potvrzují distribuci ritonaviru do lymfatického systému. Do mozku ritonavir proniká minimálně.

Biotransformace

Bylo zjištěno, že ritonavir je silně metabolizován hepatálním systémem cytochromu P450, primárně skupinou izozymů CYP3A a v menší míře izoformou CYP2D6. Studie na zvířatech, jakož i pokusy s lidskými jaterními mikrozomy *in vitro* naznačují, že ritonavir se primárně metabolizuje oxidativní cestou. U lidí byly zjištěny 4 metabolity ritonaviru. Hlavním z nich je izopropylthiazolový oxidační metabolit (M-2), který má srovnatelnou antivirovou aktivitu jako výchozí sloučenina. Hodnota AUC tohoto metabolitu však činila přibližně 3 % AUC ritonaviru.

Podání nízkých dávek ritonaviru vedlo k silnému ovlivnění farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (a dalších přípravků metabolizovaných systémem CYP3A4), přičemž ostatní inhibitory proteázy mohou ovlivňovat farmakokinetiku ritonaviru (viz bod 4.5).

Eliminace

Studie u lidí s radioizotopicky značeným ritonavirem dokázaly, že je primárně vylučován hepatobiliárním systémem; přibližně 86 % radioizotopu bylo zachyceno ve stolici. Část vyloučeného radioizotopu je považována za neabsorbovaný ritonavir. V těchto studiích nebylo zjištěno, že by ledviny byly hlavní cestou vylučování ritonaviru. Tyto nálezy jsou ve shodě s pokusy na zvířatech.

Zvláštní skupiny pacientů

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v AUC nebo C_{max}. Farmakokinetické parametry ritonaviru nebyly statisticky významně svázané s tělesnou hmotností nebo aktivní tělesnou hmotou. Je-li ritonavir podáván v dávkách 100 mg v kombinaci s lopinavirem nebo je podáván ve vyšších dávkách samostatně bez jiného proteázového inhibitoru, jsou plazmatické

expozice ritonaviru u pacientů ve věku 50–70 let srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Po opakovaném podávání ritonaviru zdravým dobrovolníkům (500 mg dvakrát denně) a osobám s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A a B, 400 mg dvakrát denně) se mezi těmito dvěma skupinami nelišila významně expozice ritonaviru po normalizaci dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika ritonaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat změny v celkové tělesné clearance.

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly zjišťovány u dětí starších dvou let infikovaných HIV virem, které dostávaly dávky od 250 mg/m² dvakrát denně do 400 mg/m² dvakrát denně. Zjištěné koncentrace po podávání 350–400 mg/m² ritonaviru dvakrát denně byly u dětských pacientů srovnatelné s koncentracemi, které byly zjištěny u dospělých osob, které dostávaly 600 mg ritonaviru (přibližně 330 mg/m²) dvakrát denně. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) byla u pediatrických pacientů starších 2 let ve všech dávkovacích režimech přibližně 1,5 až 1,7krát vyšší, než u dospělých subjektů.

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly hodnoceny u HIV infikovaných dětí ve věku do 2 let, jimž byly podávány dávky od 350 mg/m² dvakrát denně do 450 mg/m² dvakrát denně. Koncentrace ritonaviru, získané v této studii, byly velmi proměnlivé a poněkud nižší než ty, jež byly získány při podávání 600 mg (přibližně 330 mg/m²) ritonaviru dvakrát denně dospělým osobám. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) klesala s věkem, průměrné hodnoty se u dětí do 3 měsíců věku pohybovaly okolo 9,0 l/hod/m², u dětí mezi 3–6 měsíci věku byla 7,8 l/hod/m² a u dětí ve věku od 6 do 24 měsíců byla 4,4 l/hod/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie při opakovaném podání ritonaviru u zvířat vymezyly hlavní cílové orgány – játra, sítnice, štítná žláza a ledviny. Jaterní změny postihly hepatocelulární, biliární a fagocytární elementy, což je doprovázeno zvýšením jaterních enzymů. Ve všech studiích na hlodavcích byla zaznamenána hyperplazie pigmentového epitelu sítnice (RPE) a degenerace sítnice, tento nálezn však nebyl pozorován u psů. Ultrastrukturální vyšetření naznačuje, že uvedené změny sítnice mohou být způsobené fosfolipidózou. Nicméně v klinických studiích u lidí se toto postižení oka neobjevilo. Všechny změny na štítné žláze byly po vysazení léku reverzibilní. Klinické studie u lidí neprokázaly žádné klinicky významné změny funkčních testů štítné žlázy. U potkanů byly zaznamenány změny na ledvinách, spočívající v degeneraci ledvinných tubulů, chronickém zánětu a proteinurii, což se ale zdá být druhově specifické spontánní onemocnění. Ve studiích u lidí se klinicky významné abnormality ledvin neobjevily.

Vývojová toxicita u potkanů (embryonální letalita, snížená hmotnost plodu, opožděná osifikace a odchylky vývoje viscerálních orgánů včetně opožděného sestupu varlat) se objevila hlavně při dávce toxické pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryonální letalita, nízká početnost vrhu, snížená hmotnost plodů) se objevila při dávce toxické pro matku.

Ritonavir nebyl shledán mutagenním a klastogenním v celé sérii testů *in vitro* i *in vivo* včetně Amesova testu reverzní mutace bakterií *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myším lymfomu, myšího mikronukleárního testu a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů.

V dlouhodobých studiích kancerogenity ritonaviru na myších a potkanech se prokázal tumorigenní potenciál specifický pro tyto druhy, který však není považován za významný u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kopovidon
Sorbitan-laurát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců.
Po smísení s jídlem nebo tekutinou, jak je popsáno v bodě 4.2: spotřebujte během 2 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Sáčky s fólií z polyethylen/hliník/polyethylentereftalátu.
30 sáčků v krabičce. Baleno s mísicí nádobkou a dvěma 10ml kalibrovanými stříkačkami pro perorální podání.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro bližší informace týkající se přípravy a podání přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi pro pacienta nebo poskytovatele zdravotní péče viz příbalová informace, bod 3.

Podání s jídlem

- Celý obsah jednoho sáčku vysypte do malého množství měkkého jídla (např. jablečné pyré nebo vanilkový pudink). Celé smíchané jídlo má být podáno během 2 hodin.

Podání s tekutinou

Celý obsah každého sáčku má být rozpuštěn v 9,4 ml tekutiny (voda, čokoládové mléko nebo dětská strava), čímž vznikne koncentrace 10 mg/ml. Pacienta/poskytovatele zdravotní péče je třeba poučit, aby se řídili níže uvedenými instrukcemi:

- Dávkovací stříkačku pro perorální podání a mísicí nádobku před prvním použitím umyjte v teplé vodě s prostředkem na nádobí, opláchněte a nechte uschnout na vzduchu.
- Za použití dávkovací stříkačky pro perorální podání odměřte 9,4 ml tekutiny, odstraňte bubliny a přemístěte kapalinu do mísicí nádobky. Veškerá měření mají být v ml za použití odměrné stříkačky.
- Vysypte celý obsah jednoho sáčku (100 mg) do mísicí nádobky.
- Uzavřete víčkem a pořádně protřepejte po dobu nejméně 90s, dokud se všechny hrudky nerozpustí.
- Nechte tekutinu 10 minut odstát, dokud nezmizí většina bublin.
- Použijte dávkovací stříkačku pro perorální podání k odměření a podání předepsaného objemu v ml (viz bod 4.2). Ujistěte se, že jste před podáním odstranili bubliny.
- Jakmile je prášek smíchan, připravená suspenze se má použít během 2 hodin.
- Tekutinu zbylou v mísicí nádobce zlikvidujte.
- Ihned po použití umyjte dávkovací stříkačku pro perorální podání a mísicí nádobku teplou vodou a mycím prostředkem.
- Jestliže se stříkačka zlomí nebo je její použití obtížné, vyhoďte ji a použijte novou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/016/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 1996
Datum posledního prodloužení: 26. srpna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tableta je oválná, bílé barvy s vyraženým „NK“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ritonavir je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky pro léčbu pacientů infikovaných HIV-1 (dospělí a děti ve věku 2 let a starší).

4.2 Dávkování a způsob podání

Ritonavir má být podáván pouze lékaři se zkušeností s léčbou HIV infekce.

Přípravek Norvir potahované tablety se užívá perorálně, spolu s jídlem (viz bod 5.2).

Potahované tablety přípravku Norvir by měly být polykány vcelku, bez kousání, pūlení nebo drcení.

Dávkování

Ritonavir podáváný k optimalizaci farmakokinetiky

Pokud je ritonavir podáván k optimalizaci farmakokinetiky spolu s jinými proteázovými inhibitory, je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně podávaného proteázového inhibitoru (PI).

U následujících HIV-1 proteázových inhibitorů bylo schváleno jejich současné užití s ritonavirem z důvodu optimalizace farmakokinetiky v níže uvedených dávkách.

Dospělí

Amprenavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Atazanavir 300 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně.

Lopinavir v jednom přípravku s ritonavirem (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg nebo 800 mg/200 mg.

Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně u pacientů již dříve antiretrovirovými (ART) léčených. Počáteční dávka sachinaviru je 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu prvních 7 dní, poté sachinavir v dávce 1 000 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně u pacientů dosud ART neléčených. Tipranavir 500 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 200 mg dvakrát denně (kombinace tipranaviru s ritonavirem nemá být podána dosud ART neléčeným pacientům).

Darunavir 600 mg dvakrát denně spolu s ritonavirem 100 mg dvakrát denně při antiretrovirové léčbě u pacientů již dříve antiretrovirotiky (ART) léčených. Darunavir v dávce 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně může být užít u některých již dříve ART léčených pacientů. Pro další informace o režimu dávkování jednou denně u již dříve ART léčených pacientů viz souhrn údajů o přípravku darunaviru.

Darunavir 800 mg jednou denně spolu s ritonavirem 100 mg jednou denně u dosud ART neléčených pacientů.

Děti a dospívající

Ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let a starší. Další doporučení pro dávkování naleznete v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých proteázových inhibitorů, u nichž je schváleno jejich současné podávání s ritonavirem.

Zvláštní skupiny pacientů

Postižení ledvin

Vzhledem k tomu, že je ritonavir primárně metabolizován játry, může být, v závislosti na specifickém proteázovém inhibitoru, s nímž je společně užíván, vhodný ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s renální insuficiencí, je-li užíván s opatrností. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance. Pro specifické informace ohledně dávkování u pacientů s postižením ledvin odkazujeme na souhrn údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru (PI).

Postižení jater

Ritonavir by neměl být užíván k optimalizaci farmakokinetiky u pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (viz bod 4.3). V situaci, kdy nejsou k dispozici farmakokinetické studie u pacientů se stabilním těžkým postižením jater (Child Pugh stupeň C) bez dekompenzace, je při užití ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky zapotřebí opatrnosti, vzhledem k tomu, že může dojít ke zvýšení plazmatických hladin současně užívaného PI. Specifická doporučení pro užívání ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky u pacientů s postižením jater závisí na typu proteázového inhibitoru, s nímž je souběžně užíván. Specifické informace ohledně dávkování u těchto pacientů je nutno vyhledat v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Dospělí

Doporučená dávka přípravku Norvir potahované tablety je 600 mg (6 tablet) dvakrát denně (celková dávka 1 200 mg denně) perorálně.

Postupné zvyšování dávky ritonaviru na počátku léčby může pomoci zlepšit toleranci.

Léčba by měla být zahájena dávkou 300 mg (3 tablety) dvakrát denně po dobu tří dnů se zvýšením dávky o 100 mg (1 tableta) dvakrát denně až do dosažení dávky 600 mg dvakrát denně po dobu nepřekračující 14 dnů. Pacienti by neměli užívat dávku 300 mg dvakrát denně déle než 3 dny.

Děti a dospívající (ve věku 2 let a starší)

Doporučené dávkování přípravku Norvir u dětí je 350 mg/m² perorálně dvakrát denně a neměla by být překročena dávka 600 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Norvir by měla být zahájena dávkou 250 mg/m² a zvyšována ve dvoudenních až třídenních intervalech o 50 mg/m² dvakrát denně (další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi).

U starších dětí je vhodné převést léčbu při udržovacích dávkách z prášku pro perorální suspenzi na tablety.

Dávkovací schéma pro převedení dětí z prášku pro perorální suspenzi na tablety

Dávka prášku pro perorální suspenzi	Dávka tablet
176 mg (17,6 ml) 2x denně	200 mg ráno a 200 mg večer
262,5 mg (26,4 ml) 2x denně	300 mg ráno a 300 mg večer
350 mg (35,0 ml) 2x denně	400 mg ráno a 300 mg večer
438 mg (43,8 ml) 2x denně	500 mg ráno a 400 mg večer
526 mg (52,6 ml) 2x denně	500 mg ráno a 500 mg večer

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti se nedoporučuje podávat přípravek Norvir dětem mladším 2 let.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje naznačují, že u starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Postižení ledvin

Dosud nebyl získán dostatek informací o této populaci pacientů, a proto nelze doporučit specifické úpravy dávkovacího schématu. Renální clearance ritonaviru je zanedbatelná, nelze tedy očekávat pokles celkové tělesné clearance u pacientů s postižením ledvin. Vzhledem k vysoké vazbě ritonaviru na bílkoviny nelze očekávat výrazné snížení jeho hladiny pomocí hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy.

Postižení jater

Ritonavir je metabolizován a eliminován hlavně játry.

Farmakokinetické údaje ukazují, že u pacientů s lehkým až středně těžkým postižením jater není nutná úprava dávek (viz bod 5.2). Ritonavir se nesmí podávat pacientům s těžkým jaterním postižením (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Norvir u dětí mladších než 2 roky. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení týkající se dávkování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI, pak je nutno seznámit se s kontraindikacemi v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního současně užívaného proteázového inhibitoru.

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním, ať už k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo.

In vitro a *in vivo* studie prokázaly, že ritonavir je silným inhibitorem biotransformací zprostředkovaných CYP3A a CYP2D6. U následujících léčiv je kontraindikováno jejich společné užití s ritonavirem a není-li uvedeno jinak, je užití kontraindikováno na základě schopnosti ritonaviru inhibovat metabolismus souběžně užívaného léčivého přípravku, což se následně projeví zvýšením expozice souběžně užívaného léčivého přípravku a rizika klinicky významných nežádoucích účinků.

Schopnost ritonaviru ovlivňovat enzymy může být závislá na dávce. U některých přípravků mohou být kontraindikace významnější v případě, kdy je ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo, než když je použit k optimalizaci farmakokinetiky (např. rifabutin a vorikonazol).

Třídy léčivých přípravků	Léčivé přípravky ve třídě	Odůvodnění
Zvýšení nebo snížení hladin současně podávaných léčivých přípravků		
Antagonisté α_1 -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu, což může vést k závažné hypotenzi (viz bod 4.5).
Analgetika	Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu. Riziko závažného útlumu dýchání nebo hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antianginózní přípravky	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Zvýšení plazmatických koncentrací neratinibu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.5).
	Venetoklax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidinu. Riziko arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové a ritonaviru.
Antimykotika	Vorikonazol	Souběžné podávání ritonaviru (400 mg dvakrát denně a více) a vorikonazolu je kontraindikováno z důvodu snížení plazmatických koncentrací a možné ztráty účinku vorikonazolu (viz bod 4.5).
Antiuratika	Kolchicin	Možné riziko vzniku závažných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Riziko závažných arytmií u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
Antimykobakteriální léčiva	Rifabutin	Souběžné podávání ritonaviru (500 mg dvakrát denně), který je podáván v antiretrovirových dávkách a rifabutinu z důvodu zvýšení koncentrací rifabutinu v séru a rizika nežádoucích účinků, včetně uveitidy (viz bod 4.4). Doporučení týkající se podávání ritonaviru v dávkách k optimalizaci farmakokinetiky spolu s rifabutinem jsou uvedena v bodu 4.5.

Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu a pimozidu. Riziko závažných hematologických abnormalit či jiných závažných nežádoucích účinků u těchto přípravků tudíž vzrůstá.
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné užití s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).
Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů, vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie.
GI prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Riziko závažných arytmií u tohoto přípravku tudíž vzrůstá.
Léčiva ovlivňující hladinu lipidů		
Inhibitory HMG Co-A reductázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu; zvýšení rizika myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitor mikrozomálního triacylglycerolového transferového proteinu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené plazmatické koncentrace lomitapidu (viz bod 4.5).
Inhibitory PDE5	Avanafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Je kontraindikován v případě, že je podáván k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH). Zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko možných nežádoucích účinků vyvolaných sildenafilem (jež zahrnují hypotenzi a synkopu). Viz body 4.4 a 4.5 pro současné užívání sildenafilu u pacientů s erektilní dysfunkcí.
	Vardenafil	Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).
Sedativa/hypnotika	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálně podaný midazolam a triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, flurazepamu, perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Riziko extrémní sedace a útlumu dýchání u těchto přípravků tudíž vzrůstá. (Pro upozornění týkající se parenterálního podání midazolamu viz bod 4.5.)
Snížení hladiny léčivého přípravku obsahujícího ritonavir		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížených klinických účinků ritonaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ritonavir neléčí infekci HIV-1 nebo AIDS. U pacientů, užívajících ritonavir nebo jiná antiretrovirová léčiva, se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace, související s infekcí HIV-1.

Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky s jinými PI, pak je vhodné vzít v úvahu úplný výčet upozornění a opatření pro užití, vztahujících se ke konkrétnímu PI, proto je třeba seznámit se se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) příslušného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo nebo k optimalizaci farmakokinetiky

Pacienti s chronickým průjmem nebo malabsorpcí

Mimořádné sledování se doporučuje u pacientů, u kterých se objeví průjem. Vzhledem k relativně častému výskytu průjmů během léčby ritonavirem by mohlo dojít ke snížené absorpci a účinnosti (způsobené nižší compliance) ritonaviru nebo jiných současně podávaných léčivých přípravků. Těžké přetrvávající zvracení a/nebo průjem při léčbě ritonavirem může též zhoršit renální funkci. U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje monitorovat renální funkce.

Hemofilie

U pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byla podána další dávka faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy, případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilií si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

O pankreatidě je nutno uvažovat, pokud klinické příznaky (nauzea, zvracení, bolest břicha) nebo patologické laboratorní nálezy (jako je zvýšení sérové lipázy nebo amylázy) naznačují možnost vzniku tohoto onemocnění. Pacienti s těmito příznaky nebo nálezy musí být vyšetřeni a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy musí být léčba přípravkem Norvir ukončena (viz bod 4.8).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může vést ke klinicky závažným stavům nebo ke zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní reaktivací byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

Onemocnění jater

Ritonavir nemá být podáván pacientům s dekompenzovaným jaterním onemocněním (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně

probíhající antivirové léčby pro hepatitidu B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitis, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater a mají být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví průkaz zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

Onemocnění ledvin

Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance (viz také bod 4.2).

Při užití tenofovir-disoproxil-fumarátu (TDF) v klinické praxi byly hlášeny případy selhání ledvin, poškození ledvin, zvýšení hladiny kreatininu, hypofosfatemie a proximální tubulopatie (včetně Fanconiho syndromu) (viz bod 4.8).

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Prodloužení PR intervalu

Ukázalo se, že u některých zdravých dospělých subjektů ritonavir způsobuje mírné, asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním postižením srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů užívajících léčivé přípravky, o nichž se ví, že způsobují prodloužení PR intervalu (jako verapamil nebo atazanavir), byly při užívání ritonaviru hlášeny vzácné případy atrioventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být přípravek Norvir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Podávání ritonaviru jako antiretrovirového léčiva

Následující upozornění a opatření pro použití je třeba vzít v úvahu, jestliže je ritonavir užíván jako antiretrovirové léčivo. Je-li ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky v dávkách 100 mg a 200 mg, nelze jednoznačně říci, že následující upozornění a opatření pro použití pro něj rovněž platí. Jestliže je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky, pak je třeba vzít v úvahu úplný výčet upozornění a zvláštních opatření pro použití konkrétního PI, je tedy nutné seznámit se s bodem 4.4 v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) daného PI, aby bylo možné říci, zda níže uvedené informace v tomto případě platí.

Inhibitory PDE5

Obzvláštní pozornost má být věnována při preskripci sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce pacientům užívajícím ritonavir. Současné podávání ritonaviru a těchto léčivých přípravků může podstatně zvýšit jejich koncentraci a vést ke vzniku nežádoucích účinků, jako jsou hypotenze a protražovaná erekce (viz bod 4.5). Současné užívání avanafilu nebo vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání sildenafilu spolu s ritonavirem je kontraindikováno u pacientů s plicní arteriální hypertenzí (viz bod 4.3).

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reductázy simvastatinu a lovastatinu probíhá ve velké míře přes CYP3A, současné užívání ritonaviru se simvastatinem nebo lovastatinem se tudíž nedoporučuje, vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Pokud se ritonavir užívá současně s atorvastatinem, který je v menším rozsahu metabolizován pomocí CYP3A, je rovněž nutná opatrnost a zvážení snížení dávek. Ačkoli eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném

užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při současném užívání spolu s ritonavirem, podávaným k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo, mají být užívány nejnižší možné dávky atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem se nepředpokládají. Pokud je léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy indikována, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Kolchicin

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.5).

Digoxin

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování ritonaviru u pacientů užívajících digoxin, protože se předpokládá, že společné podávání ritonaviru s digoxinem povede ke zvýšení hladin digoxinu. Zvýšené hladiny digoxinu se mohou časem snižovat (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří při zahájení terapie ritonavirem již digoxin užívají, má být dávka digoxinu snížena na polovinu jejich normální dávky. Tyto pacienty je nutné sledovat pečlivěji než obvykle po dobu několika týdnů po zahájení společného podávání ritonaviru a digoxinu.

U pacientů, kteří při zahájení terapie digoxinem již užívají ritonavir, se léčba digoxinem zahajuje více pozvolna než obvykle. Hladiny digoxinu je v tomto období nutné monitorovat intenzivněji než obvykle a podle potřeby dávky upravovat, a to na základě klinických a elektrokardiografických nálezů a dle hladin digoxinu.

Ethinylestradiol

Jestliže je ritonavir, ať už v terapeutických či nízkých dávkách, užíván společně s kontraceptivy, jež obsahují ethinylestradiol, pak pravděpodobně snižuje jejich účinek a mění profil děložního krvácení. Je tedy vhodné zvážit užití bariérové nebo jiné nehormonální formy antikoncepce.

Glukokortikoidy

Souběžné podávání ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Trazodon

Při předepisování ritonaviru u pacientů léčených trazodonem je nutná zvláštní opatrnost. Trazodon je substrátem CYP3A4 a předpokládá se, že jeho podávání spolu s ritonavirem povede ke zvýšení hladin trazodonu. V interakčních studiích s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa (viz bod 4.5).

Rivaroxaban

Podání ritonaviru se u pacientů užívajících rivaroxaban nedoporučuje vzhledem k riziku zvýšeného krvácení (viz bod 4.5).

Riocigvát

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 4.5).

Vorapaxar

Souběžné podávání ritonaviru se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšení expozice vorapaxaru (viz bod 4.5).

Bedachilin

Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteáz, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinaci bedachilinu

s ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.5 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).

Delamanid

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společně podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Výčty interakcí HIV-proteázových inhibitorů, současně užívaných s ritonavirem v nízkých dávkách, jsou závislé na konkrétním současně užívaném proteázovém inhibitoru.

Pro popis mechanismu a možných mechanismů, týkajících se výčtu interakcí jiných PI viz bod 4.5. Seznamte se, prosím, také se souhrnem údajů o přípravku příslušného posíleného PI.

Sachinavir

Ritonavir nemá být užíván v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. Ukázalo se, že vyšší dávky ritonaviru jsou spojeny s nárůstem incidence nežádoucích účinků. Společné užívání sachinaviru a ritonaviru vedlo k závažným nežádoucím účinkům, zejména k diabetické ketoacidóze a poruchám jater, zvláště u pacientů s preexistujícím onemocněním jater.

Sachinavir/ritonavir nemá být užíván společně s rifampicinem, vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity (projevující se jako zvýšení jaterních aminotrasferáz), jsou-li tyto tři přípravky podávány současně (viz bod 4.5).

Tipranavir

Společné užívání tipranaviru s ritonavirem v dávce 200 mg bylo spojeno s hlášenými klinicky prokázané hepatitidy a dekompenzace jater, včetně fatálních případů. Mimořádné pozornosti je zapotřebí u pacientů se současným chronickým onemocněním hepatitidy B nebo C, neboť u těchto pacientů existuje zvýšené riziko hepatotoxicity.

Ritonavir nemá být užíván v dávkách nižších než 200 mg dvakrát denně, vzhledem k tomu, že může pozměnit spektrum účinků této kombinace.

Fosamprenavir

Společné užívání fosamprenaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně nebylo klinicky hodnoceno. Užívání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil této kombinace a není tudíž doporučováno.

Atazanavir

Společné užívání atazanaviru s ritonavirem v dávkách vyšších než 100 mg jednou denně nebylo klinicky hodnoceno. Podávání vyšších dávek ritonaviru může pozměnit bezpečnostní profil atazanaviru (kardiální účinky, hyperbilirubinemie) a není tudíž doporučováno. Pouze pokud jsou atazanavir v kombinaci s ritonavirem podávány současně s efavirenzem, lze zvážit zvýšení dávky ritonaviru na 200 mg jednou denně. V tomto případě je nutná pečlivá klinická kontrola. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo

Ritonavir má vysokou afinitu k několika izoformám cytochromu P450 (CYP) a může inhibovat oxidaci s následující posloupností: CYP3A4 > CYP2D6. Současné užívání ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných prostřednictvím CYP3A může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací jiných léčivých přípravků, jež mohou zvyšovat nebo prodlužovat jeho terapeutické a nežádoucí účinky. U vybraných léčivých přípravků (jako např. alprazolam) může inhibiční vliv ritonaviru na CYP3A4 časem klesat. Ritonavir má také vysokou afinitu k P-glykoproteinu a může tento transportér inhibovat. Inhibiční vliv ritonaviru (ať už s či bez jiného proteázového inhibitoru) na aktivitu P-gp může časem klesat (viz digoxin a fexofenadin v tabulce níže „Účinky ritonaviru na neantiretrovirové léčivé přípravky“). Ritonavir může indukovat glukuronidaci a oxidaci, kterou zajišťuje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, čímž zvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných těmito cestami a může vést ke snížení systémové expozice těchto léčivých přípravků, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Důležité informace, týkající se lékových interakcí při podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky, jsou rovněž obsaženy v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného proteázového inhibitoru.

Léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny ritonaviru

Sérové koncentrace ritonaviru mohou být sníženy při současném užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), což je dáno indukcí enzymů lékového metabolismu třezalkou tečkovanou. Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované proto nesmějí být užívány v kombinaci s ritonavirem. Pokud již pacient užívá třezalku tečkovanou, její užívání má být ukončeno a pokud je to možné, mají se zkontrolovat hladiny viru. Při ukončení léčby třezalkou tečkovanou může dojít k vzestupu hladin ritonaviru. Dávku ritonaviru je pak nutné upravit. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru mohou být ovlivněny vybraným současně užívaným léčivým přípravkem (např. delavirdinem, efavirenzem, fenytoinem a rifampicinem). Tyto interakce jsou uvedeny v lékových interakcích v níže uvedené tabulce.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivňovány použitím ritonaviru

Interakce mezi ritonavirem a inhibitory proteázy, antiretrovirovými léčivy jinými než jsou inhibitory proteázy a jinými neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vyjmenovány v tabulkách níže. Tento seznam není úplný ani konečný. Je třeba si prostudovat jednotlivá SmPC.

Interakce s léčivými přípravky – ritonavir s inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost amprenaviru v dávce 600 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro amprenavir.					

Atazanavir	300 à 24 hod.	100 à 24 hod.	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2krát	↑ 11krát ↑ 3–7krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny atazanaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost atazanaviru v dávce 300 mg jednou denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg jednou denně v léčbě již dříve léčených pacientů. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro atazanavir.					
Darunavir	600, jednorázově	100 à 12 hod.	Darunavir	↑ 14krát	
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny darunaviru v důsledku inhibice CYP3A. Darunavir musí být užíván spolu s ritonavirem k zajištění jeho terapeutického účinku. Užívání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně spolu s darunavirem nebylo studováno. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Amprenavir	↑ 2,4krát	↑ 11krát
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru (pocházejícího z fosamprenaviru) v důsledku inhibice CYP3A4. Fosamprenavir musí být podáván s ritonavirem, aby byl zajištěn jeho léčebný účinek. Klinické studie potvrdily bezpečnost a účinnost fosamprenaviru v dávce 700 mg dvakrát denně podávaného současně s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně. Podávání ritonaviru v dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně společně s fosamprenavirem nebylo zkoumáno. Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro fosamprenavir.					
Indinavir	800 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Indinavir ³	↔	↑ 4krát
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny indinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně. V případě současného podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) a indinaviru (800 mg dvakrát denně) dbejte opatrnosti vzhledem ke zvýšenému riziku nefrolitiázy.					
Nelfinavir	1 250 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 20–39 %	ND
	750, jednorázově	500 à 12 hod.	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje sérové hladiny nelfinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Vhodné dávkování pro tuto kombinaci s ohledem na účinnost a bezpečnost nebylo stanoveno. Minimálního příznivého účinku na optimalizaci farmakokinetiky zprostředkované ritonavirem je dosaženo při dávkách vyšších než 100 mg dvakrát denně.					

Sachinavir	1 000 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Sachinavir ⁴	↑ 15krát	↑ 5krát
			Ritonavir	↔	↔
	400 à 12 hod.	400 à 12 hod.	Sachinavir ⁴	↑ 17krát	ND
			Ritonavir	↔	↔
<p>Ritonavir zvyšuje sérové hladiny sachinaviru v důsledku inhibice CYP3A4. Sachinavir má být podáván pouze v kombinaci s ritonavirem. Ritonavir v dávce 100 mg dvakrát denně současně se sachinavirem v dávce 1 000 mg dvakrát denně zajišťuje systémovou expozici sachinaviru v průběhu 24 hodin, jež je stejná nebo větší než ta, dosažená sachinavirem v dávce 1 200 mg třikrát denně bez užití ritonaviru.</p> <p>V klinické studii zkoumající vzájemné působení rifampicinu v dávce 600 mg jednou denně a sachinaviru v dávce 1 000 mg spolu s ritonavirem v dávce 100 mg dvakrát denně byl u zdravých dobrovolníků po 1 až 5 dnech souběžného podávání těchto přípravků zaznamenán výskyt těžké hepatocelulární toxicity se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz, které dosáhly až více než 20násobku horní hranice normy. Vzhledem k riziku těžké hepatotoxicity nemá být tedy sachinavir/ritonavir podáván společně s rifampicinem.</p> <p>Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro sachinavir.</p>					
Tipranavir	500 à 12 hod.	200 à 12 hod.	Tipranavir	↑ 11krát	↑ 29krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
<p>Ritonavir zvyšuje sérové hladiny tipranaviru v důsledku inhibice CYP3A. Tipranavir musí být podáván s malou dávkou ritonaviru, aby byl zajištěn léčebný účinek. Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně nemají být podávány současně s tipranavirem, neboť mohou pozměňovat účinnost této kombinace.</p> <p>Další informace mohou lékaři nalézt v souhrnu údajů o přípravku pro tipranavir.</p>					

ND: nestanoveno.

1. Na základě zkřížené studie srovnání s 1 200 mg amprenaviru dvakrát denně samostatně.
2. Na základě zkřížené studie srovnání se 400 mg atazanaviru jednou denně samostatně.
3. Na základě zkřížené studie srovnání s 800 mg indinaviru třikrát denně samostatně.
4. Na základě zkřížené studie srovnání s 600 mg sachinaviru třikrát denně samostatně.

Interakce s léčivými přípravky – ritonavir a antiretrovirová léčiva jiná než inhibitory proteázy

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Hodnocený léčivý přípravek	AUC	C _{min}
Didanosin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod. o 2 hod. později	Didanosin	↓ 13 %	↔
<p>Vzhledem k tomu, že ritonavir nemá být podáván s jídlem a didanosin má být užíván nalačno, má být mezi užitím těchto dvou látek zachován odstup 2,5 hod. Úprava dávky by neměla být nutná.</p>					
Delavirdin	400 à 8 hod.	600 à 12 hod.	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
<p>Farmakokinetika delavirdinu se na základě srovnání dřívějších údajů nezdála být ovlivněna ritonavirem. Při současném užívání s delavirdinem lze zvážít snížení dávky ritonaviru.</p>					
Efavirenz	600 à 24 hod.	500 à 12 hod.	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
<p>Vyšší četnost nežádoucích účinků (např. závratě, nauzea, parestázie) a laboratorní změny (zvýšené jaterní enzymy) byly zaznamenány při současném podávání efavirenu a ritonaviru podávaném jako antiretrovirové léčivo.</p>					

Maravirok	100 à 12 hod.	100 à 12 hod.	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
	Ritonavir zvyšuje sérové hladiny maraviroku v důsledku inhibice CYP3A. Maravirok může být užíván spolu s ritonavirem ke zvýšení expozice maraviroku. Bližší informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.				
Nevirapin	200 à 12 hod.	600 à 12 hod.	Nevirapin	↔	↔
	Ritonavir ↔ ↔				
	Současné podávání ritonaviru a nevirapinu nevede ke klinicky zjevným změnám ve farmakokinetice, jak nevirapinu, tak ritonaviru.				
Raltegravir	400, jednorázově	100 à 12 hod.	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
	Současné podávání ritonaviru a raltegraviru vede k nevelkému snížení hladin raltegraviru.				
Zidovudin	200 à 8 hod.	300 à 6 hod.	Zidovudin	↓ 25 %	ND
	Ritonavir může indukovat glukuronidaci zidovudinu, jež vede k mírnému snížení hladin zidovudinu. Úprava dávky není nutná.				

ND: nestanoveno.

1. Na základě srovnání paralelních skupin.

Účinky ritonaviru na současně podávané neantiretroviróvé léčivé přípravky

Současně podávaný léčivý přípravek	Dávka současně podávaného léčivého přípravku (mg)	Dávka přípravku NORVIR (mg)	Účinek na AUC současně podávaného léčivého přípravku	Účinek na C _{max} současně podávaného léčivého přípravku
Antagonisté α₁-adrenoreceptorů				
Alfuzosin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací alfuzosinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Deriváty amfetaminu				
Amfetamin	Ritonavir podávaný jako antiretroviróvé léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrace amfetaminu a jeho derivátů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru v antiretrovirotických dávkách se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).			
Analgetika				
Buprenorfin, norbuprenorfin, glukuronidované metabolity	16 à 24 hod.	100 à 12 hod.	↑ 57 % ↑ 33 % ↔	↑ 77 % ↑ 108 % ↔
	Zvýšení plazmatických hladin buprenorfinu a jeho aktivního metabolitu nevedlo ke klinicky významným změnám farmakodynamiky u populace opioidy tolerujících pacientů. Z tohoto důvodu není nutná úprava dávkování buprenorfinu nebo ritonaviru, jsou-li tyto dva podávány společně. Pokud je ritonavir užíván v kombinaci s dalším inhibitorem proteázy a buprenorfinem, pak je třeba se s údaji o dávkování seznámit v SmPC daného souběžně užívaného inhibitoru proteázy.			
Pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací norpethidinu, piroxikamu a dextropropoxyfenu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretroviróvé léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu. Proto se při současném podávání fentanylu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (včetně dechového útlumu).			

Methadon ¹	5, v jedné dávce	500 à 12 hod.	↓ 36 %	↓ 38 %
	Zvýšení dávek methadonu může být nutné při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky v důsledku indukce glukuronidace. Na základě klinické odpovědi pacienta na léčbu methadonem má být zvažena úprava dávky.			
Morfin	Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně užívaným ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.			
Antianginózní přípravky				
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Antiarytmika				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu a chinidinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).			
Digoxin	0,5; v jedné i.v. dávce	300 à 12 hod., 3 dny	↑ 86 %	ND
	0,4; v jedné perorální dávce	200 à 12 hod., 13 dní	↑ 22 %	↔
	Tato interakce může být způsobena efluxem digoxinu, jež je zprostředkován modifikací P-glykoproteinu ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Zvýšená hladina digoxinu pozorovaná u pacientů užívajících ritonavir se může časem s rozvojem indukce snížit.			
Antiastmatika				
Theofylin ¹	3 mg/kg à 8 hod.	500 à 12 hod.	↓ 43 %	↓ 32 %
	Zvýšené dávkování theofylinu může být nutné při současném podávání ritonaviru v důsledku indukce CYP1A2.			
Cytostatika a inhibitory kinázy				
Afatinib	20 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./1 hod. před	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./společné podání	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, v jedné dávce	200 à 12 hod./6 hod. poté	↑ 11 %	↑ 5 %
	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) a akutní inhibici P-gp ritonavirem. Rozsah zvýšení AUC a C _{max} závisí na načasování podávání ritonaviru. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s přípravkem Norvir (viz SmPC pro afatinib). Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.			
Abemaciklib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Je třeba se vyhnout současnému podávání abemaciklibu a přípravku Norvir. Pokud je současné podávání považováno za nezbytné, doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro abemaciklib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k abemaciklibu.			
Apalutamid	Apalutamid je středně silný až silný induktor CYP3A4, což může vést k snížené expozici ritonaviru a potenciální ztrátě virologické odpovědi. Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může vést k potenciálním závažným nežádoucím účinkům včetně záchvatu. Současné užívání ritonaviru s apalutamidem se nedoporučuje.			
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s přípravkem Norvir. Doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.			

Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny, pokud užívány spolu s ritonavirem, což vede k možnému zvýšení incidence nežádoucích účinků.
Enkorafenib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v případě současného podávání s ritonavirem, což může zvýšit riziko toxicity včetně rizika závažných nežádoucích účinků, jako je prodloužení QT intervalu. Je třeba se vyhnout současnému podávání enkorafenibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli bezpečnosti.
Fostamatinib	Současné podávání fostamatinibu a ritonaviru může zvýšit expozici metabolitu fostamatinibu R406, což může vést k nežádoucím účinkům souvisejícím s dávkou, jako jsou hepatotoxicita, neutropenie, hypertenze nebo průjem. Pokud se takové účinky vyskytnou, vyhledejte doporučení o snížení dávky v SmPC pro fostamatinib.
Ibrutinib	Sérové koncentrace ibrutinibu mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšení rizika toxicity včetně rizika syndromu nádorového rozpadu. Je třeba se vyhnout současnému podávání ibrutinibu a ritonaviru. Pokud je vyhodnoceno, že přínos léčby převáží nad rizikem a ritonavir musí být použit, je třeba snížit dávku ibrutinibu na 140 mg a pečlivě pacienta sledovat kvůli toxicitě.
Neratinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A4 ritonavirem. Současné užívání neratinibu a přípravku Norvir je kontraindikováno z důvodu možných závažných a/nebo život ohrožujících reakcí, včetně hepatotoxicity (viz bod 4.3).
Venetoklax	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem, což vede ke zvýšenému riziku syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní fáze nastavování dávky (viz bod 4.3 a SmPC pro venetoklax). U pacientů, kteří dokončili úvodní fázi nastavení dávky a jsou na stálé denní dávce venetoklaxu, snižte dávku venetoklaxu nejméně o 75 %, pokud je použit se silnými inhibitory CYP3A (informace o dávkování viz SmPC pro venetoklax).
Antikoagulancia	
Rivaroxaban	10, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 153 % ↑ 55 % Inhibice CYP3A a P-gp vede k zvýšení plazmatických hladin a farmakodynamického účinku rivaroxabanu, což může vést k zvýšenému riziku krvácení. Z tohoto důvodu se podání ritonaviru nedoporučuje u pacientů užívajících rivaroxaban.
Vorapaxar	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A ritonavirem. Je třeba se vyhnout společnému podávání vorapaxaru a přípravku Norvir (viz bod 4.4 a SmPC pro vorapaxar).
Warfarin S-warfarin R-warfarin	5, v jedné dávce 400 à 12 hod. ↑ 9 % ↓ 9 % ↓ 33 % ↔ Indukce CYP1A2 a CYP2C9 způsobuje snížení hladin R-warfarinu, zatímco u S-warfarinu podávaného současně s ritonavirem byl zaznamenán malý farmakokinetický účinek. Snížení hladin R-warfarinu může způsobovat pokles antikoagulační účinnosti, a proto se při současném podávání warfarinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky doporučuje sledovat antikoagulační parametry.
Antikonvulziva	
Karbamazepin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky nebo jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu. Při současném podávání karbamazepinu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.

Valproát, lamotrigin, fenytoin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo indukce oxidaci pomocí CYP2C9 a glukuronidaci, a proto lze očekávat snížení plazmatické koncentrace antikonvulziv. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léků s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků. Fenytoin může snižovat sérové hladiny ritonaviru.
Antidepresiva	
Amitriptylin, fluoxetin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo velmi pravděpodobně inhibuje CYP2D6, jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací imipraminu, amitriptylinu, nortriptylinu, fluoxetinu, paroxetinu či sertralínu. Z tohoto důvodu se při současném podávání těchto léků s ritonavirem doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků (viz bod 4.4).
Desipramin	100, v jedné 500 à 12 hod. ↑ 145 % ↑ 22 % perorální dávce AUC byla snížena o 15 % a C _{max} 2-hydroxy metabolitu byla snížena o 67 %. Snížené dávkování desipraminu se doporučuje při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo.
Trazodon	50, v jedné dávce 200 à 12 hod. ↑ 2,4krát ↑ 34 % Zvýšení incidence s trazodonem spojených nežádoucích účinků bylo zaznamenáno při současném podávání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Jestliže je trazodon podáván současně s ritonavirem, pak je třeba užívat tuto kombinaci s opatrností a trazodon zpočátku podávat v nejnižších dávkách a sledovat klinickou odpověď a toleranci.
Léčiva k léčbě dny	
Kolchicin	Při současném užívání kolchicinu a ritonaviru se očekává vzestup koncentrací kolchicinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater léčených kolchicinem a ritonavirem (inhibice CYP3A4 a P-gp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz body 4.3 a 4.4). Další informace naleznete v informaci o přípravku pro kolchicin.
Antihistaminika	
Astemizol, terfenadin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Fexofenadin	Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, je-li ritonavir podáván jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, což následně vede ke zvýšení koncentrací fexofenadinu. Zvýšené hladiny fexofenadinu se mohou s rozvojem indukce časem snižovat.
Loratadin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací loratadinu. Proto se při současném podávání loratadinu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Antiinfektiva	
Kyselina fusidová	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací jak kyseliny fusidové, tak ritonaviru a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Rifabutin ¹	150 denně 500 à 12 hod. ↑ 4krát ↑ 2,5krát
Metabolit 25-O-desacetyl rifabutin	↑ 38krát ↑ 16krát Vzhledem k velkému zvýšení AUC rifabutinu je současné užití rifabutinu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo kontraindikováno (viz bod 4.3). Snížení dávky rifabutinu na 150 mg 3krát týdně lze

	indikovat u vybraných PI při současném podávání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky. Specifické doporučení o současném podávání inhibitoru proteázy můžete nalézt v souhrnu údajů o přípravku. Je potřeba zvážit použití oficiálních postupů vhodných pro léčbu tuberkulózy u HIV infikovaných pacientů.			
Rifampicin	Ačkoli rifampicin může indukovat metabolismus ritonaviru, omezené údaje naznačují, že při užívání vysokých dávek ritonaviru (600 mg dvakrát denně) spolu s rifampicinem, je dodatečný indukční efekt rifampicinu (vedle vlastního efektu ritonaviru) malý a při vysokodávkové léčbě ritonavirem nemusí mít na hladiny ritonaviru klinicky významný vliv. Vliv ritonaviru na rifampicin není znám.			
Vorikonazol	200 à 12 hod.	400 à 12 hod.	↓ 82 %	↓ 66 %
	200 à 12 hod.	100 à 12 hod.	↓ 39 %	↓ 24 %
	Současné užití ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo a vorikonazolu je kontraindikováno z důvodu snížení koncentrací vorikonazolu (viz bod 4.3). Vorikonazol se nemá užívat současně s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky, pokud zhodnocení poměru přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu neodůvodní.			
Atovachon	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky indukuje glukuronidaci a jako důsledek lze očekávat snížení plazmatické koncentrace atovachonu. Proto se při současném podávání atovachonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování sérových hladin nebo léčebných účinků.			
Bedachilin	Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. Ve studii zaměřené na lékové interakce při jednorázové dávce bedachilinu a opakované dávce lopinaviru/ritonaviru byla hodnota AUC bedachilinu zvýšena o 22 %. Tento nárůst je pravděpodobně způsoben ritonavirem a výraznější účinek může být pozorován při dlouhodobém společném podávání. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci s ritonavirem. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro bedachilin).			
Klarithromycin	500 à 12 hod.	200 à 8 hod.	↑ 77 %	↑ 31 %
metabolit 14-OH klarithromycin			↓ 100 %	↓ 99 %
	V důsledku velkého terapeutického okna klarithromycinu by nemuselo být nutné snižovat dávkování u pacientů s normální renální funkcí. Klarithromycin v dávkách vyšších než 1 g denně nemá být podáván současně s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit snížení dávky klarithromycinu: u pacientů s clearance kreatininu 30 až 60 ml/min má být dávka snížena o 50 %, u pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min má být dávka snížena o 75 %.			

Delamanid	Není k dispozici žádná studie zaměřená na lékové interakce pouze pro ritonavir. V klinické studii u zdravých dobrovolníků zkoumající vzájemné působení delamanidu v dávce 100 mg dvakrát denně a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně po dobu 14 dnů byla expozice metabolitu delamanidu DM-6705 zvýšena o 30 %. Pokud je společně podávání delamanidu s ritonavirem považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz souhrn údajů o přípravku pro delamanid).
Erythromycin, itrakonazol	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu a itrakonazolu. Proto se při současném podávání erythromycinu či itrakonazolu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Ketokonazol	200 denně 500 à 12 hod. ↑ 3,4krát ↑ 55 % Ritonavir inhibuje CYP3A zprostředkovaný metabolismus ketokonazolu. Vzhledem ke zvýšené incidenci gastrointestinálních a hepatálních nežádoucích účinků by mělo být zváženo snížení dávky ketokonazolu při jeho současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky.
Sulfamethoxazol/ trimethoprim ²	800/160, v jedné dávce 500 à 12 hod. ↓ 20 % / ↑ 20 % ↔ Úprava dávkování sulfamethoxazolu/trimethoprimu v průběhu současné léčby ritonavirem by neměla být nutná.
Antipsychotika/neuroleptika	
Klozapin, pimozyd	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu či pimozidu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Haloperidol, risperidon, thioridazin	Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo s velkou pravděpodobností inhibuje CYP2D6 a jako důsledek lze očekávat zvýšení koncentrací haloperidolu, risperidonu a thioridazinu. Proto se při současném podávání těchto látek a antiretrovirotických dávek ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Lurasidon	Předpokládá se nárůst koncentrací lurasidonu z důvodu inhibice CYP3A ritonavirem. Současné podávání s lurasonidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu. Současné podávání přípravku Norvir a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem (viz bod 4.3).
β₂-antagonisté (dlouhodobě působící)	
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a následkem toho lze očekávat významný vzestup plazmatických koncentrací salmeterolu. Z tohoto důvodu se současné podávání nedoporučuje.
Antagonisté kalciových kanálů	
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací antagonistů kalciových kanálů. Při současném podávání těchto látek a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.
Antagonisté endotelinových receptorů	
Bosentan	Při současné užívání bosentanu a ritonaviru může u bosentanu dojít ke zvýšení jeho maximální koncentrace v ustáleném stavu (C _{max}) a plochy pod křivkou (AUC).

Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp ritonavirem. Společné podávání riocigvátu s přípravkem Norvir se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).
Námelové alkaloidy	
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylelrgometrin	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
GI prokinetika	
Cisaprid	Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu a je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Přímo působící antivirotika proti viru hepatitidy C	
Glekaprevir/ pibrentasvir	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny vzhledem k inhibici P-glykoproteinu, BCRP a OATP1B ritonavirem. Současné podávání glekapreviru/pibrentasviru a přípravku Norvir se nedoporučuje z důvodu rizika zvýšení ALT, které souvisí se zvýšením expozice glekapreviru.
Inhibitory HCV proteázy	
Simeprevir	200 à den 100 à 12 hod. ↑ 7,2krát ↑ 4,7krát Ritonavir zvyšuje plazmatickou koncentraci simepreviru jako důsledek inhibice CYP3A4. Současné podání ritonaviru a simepreviru se nedoporučuje.
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Plazmatické koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jež jsou významně závislé na metabolismu pomocí CYP3A, jako jsou lovastatin a simvastatin, budou výrazně zvýšeny při současném užívání s ritonavirem podávaným jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky. Protože zvýšené koncentrace lovastatinu a simvastatinu mohou predisponovat ke vzniku myopatie včetně rhabdomyolýzy, je kombinace těchto léčivých látek s ritonavirem kontraindikována (viz bod 4.3). Atorvastatin je méně závislý na metabolismu CYP3A. Zatímco eliminace rosuvastatinu není závislá na CYP3A, bylo při současném užívání rosuvastatinu a ritonaviru hlášeno zvýšení expozice rosuvastatinu. Mechanismus této interakce není jasný, může však být výsledkem inhibice přenašeče. Při použití v kombinaci s ritonavirem podávaným k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirového léčiva má být užívána nejnižší možná dávka atorvastatinu nebo rosuvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na CYP3A a interakce s ritonavirem nejsou očekávány. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin.
Hormonální kontraceptiva	
Ethinylestradiol	50 mikrogramů, v jedné dávce 500 à 12 hod. ↓ 40 % ↓ 32 % V důsledku snížení koncentrací ethinylestradiolu při současném užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky má být používána bariérová nebo nehormonální forma antikoncepce. Ritonavir pravděpodobně mění profil děložního krvácení a snižuje účinnost kontraceptiv obsahujících estradiol (viz bod 4.4).
Imunosupresiva	
Cyklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A4 a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací cyklosporinu, takrolimu nebo everolimu. Proto je při současném podávání těchto látek a ritonaviru doporučováno pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.

Léčiva ovlivňující hladinu lipidů

Lomitapid Inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici lomitapidu, se silnými inhibitory se jeho expozice zvyšuje přibližně 27krát. Předpokládá se nárůst koncentrací lomitapidu v důsledku inhibice CYP3A4 ritonavirem. Současné podávání přípravku Norvir s lomitapidem je kontraindikováno (viz SmPC pro lomitapid) (viz bod 4.3).

Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)

Avanafil 50, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 13krát ↑ 2,4krát
Současné užití avanafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sildenafil 100, v jedné dávce 500 à 12 hod. ↑ 11krát ↑ 4krát
Při současném podávání sildenafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky je zapotřebí opatrnosti a dávky sildenafilu nemají v žádném případě přesáhnout 25 mg za 48 hodin (viz také bod 4.4). Současné podávání sildenafilu a ritonaviru je **kontraindikováno** u pacientů s plicní hypertenzí (viz bod 4.3).

Tadalafil 20, v jedné dávce 200 à 12 hod. ↑ 124 % ↔
Je třeba věnovat pozornost současnému užití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky při současném snížení dávek na ne více než 10 mg tadalafilu každých 72 hodin spolu se zvýšeným sledováním nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Pokud je tadalafil v kombinaci s ritonavirem užíván u pacientů s plicní arteriální hypertenzí, je nutné seznámit se se souhrnem údajů o přípravku pro tadalafil.

Vardenafil 5, v jedné dávce 600 à 12 hod. ↑ 49krát ↑ 13krát
Současné užití vardenafilu s ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Sedativa/hypnotika

Klorazepát,
diazepam, estazolam,
flurazepam, perorálně
a parenterálně
podaný midazolam Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu a je proto **kontraindikováno** (viz bod 4.3). Midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s přípravkem Norvir může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání přípravku Norvir s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto nemá být přípravek Norvir podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání přípravku Norvir s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3–4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání přípravku Norvir s parenterálním midazolamem má být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.

Triazolam 0,125, v jedné dávce 200; 4 dávky ↑ > 20krát ↑ 87 %
Společné užívání s ritonavirem vede s velkou pravděpodobností ke zvýšení plazmatických koncentrací triazolamu a je proto **kontraindikováno** (viz bod 4.3).

Pethidin	50, v jedné perorální dávce	500 à 12 hod.	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpethidin			↑ 47 %	↑ 87 %
<p>Užívání pethidinu s ritonavirem je kontraindikováno v důsledku zvýšených koncentrací metabolitu pethidinu, čili norpethidinu, který má jak analgetické, tak stimulační účinky na CNS. Zvýšené koncentrace norpethidinu mohou zvyšovat riziko jeho působení na CNS (např. záchvaty), viz bod 4.3.</p>				
Alprazolam	1, v jedné dávce	200 à 12 hod.; 2 dny 500 à 12 hod., 10 dní	↑ 2,5 krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
<p>Metabolismus alprazolamu byl po zahájení terapie ritonavirem inhibován. Po 10 dnech užívání ritonaviru u něj již nebyly žádné inhibiční účinky pozorovány. Dbejte zvýšené pozornosti v průběhu prvních několika dní současného podávání alprazolamu a ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky, než dojde k rozvoji indukce metabolismu alprazolamu.</p>				
Buspiron	<p>Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací buspironu. Proto se při současném podávání buspironu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.</p>			
Hypnotika				
Zolpidem	5	200; 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
<p>Zolpidem a ritonavir mohou být podávány současně při pečlivém sledování případných nadměrných sedativních účinků.</p>				
Přípravky k odvykání kouření				
Bupropion	150	100 à 12 hod.	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 hod.	↓ 66 %	↓ 62 %
<p>Bupropion je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2B6. Při současném užívání bupropionu spolu s opakovaným podáváním ritonaviru lze očekávat snížení hladin bupropionu. Tyto účinky pravděpodobně způsobuje indukce metabolismu bupropionu. Nicméně, protože u ritonaviru byla pozorována inhibice CYP2B6 <i>in vitro</i>, doporučené dávky bupropionu nemají být překročeny. Na rozdíl od dlouhodobého podávání ritonaviru, nebyla při krátkodobém užívání nízkých dávek ritonaviru (200 mg dvakrát denně po dobu 2 dní) pozorována žádná významná interakce s bupropionem, předpokládané snížení koncentrací bupropionu může mít nástup několik dní po zahájení současného užívání ritonaviru.</p>				

Steroidy

Inhalační, injekční
nebo intranasální
flutikason-propionát,
budesonid,
triamcinolon

Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (ve výše uvedené studii bylo zjištěno, že plazmatické hladiny kortizolu byly sníženy o 86 %) byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou CYP3A, např. budesonidem a triamcinolonem. Následkem toho se souběžné užívání ritonaviru podávaného jako antiretrovirové léčivo či k optimalizaci farmakokinetiky a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu) než obvykle.

Dexamethason

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky či jako antiretrovirové léčivo inhibuje CYP3A a jako důsledek lze očekávat zvýšení plazmatických koncentrací dexamethasonu. Proto se při současném podávání dexamethasonu a ritonaviru doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků.

Prednisolon

20	200 à 12 hod.	↑ 28 %	↑ 9 %
----	---------------	--------	-------

Při současném podávání prednisolonu a ritonaviru se doporučuje pečlivé sledování léčebných a nežádoucích účinků. Hodnota AUC metabolitu prednisolonu se zvýšila o 37 % po 4 dnech podávání spolu s ritonavirem, resp. o 28 % po 14 dnech podávání.

Substituční léčba hormonů štítné žlázy

Levothyroxin

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy naznačující možnou interakci mezi přípravky obsahujícími ritonavir a levothyroxinem. U pacientů léčených levothyroxinem mají být monitorovány hladiny TSH minimálně první měsíc po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.

ND: nestanoveno

1. Na základě srovnání paralelních skupin

2. Při současném podávání sulfamethoxazolu a trimethoprimu.

Kardiologické a neurologické příhody byly popsány při současném podávání ritonaviru s disopyramidem, mexiletinem nebo nefezadonem. Nelze proto vyloučit možné lékové interakce.

Vzhledem k tomu, že mimo výše jmenované interakce je ritonavir navíc silně vázán na bílkoviny, je třeba zvážit možnost zvýšení jeho terapeutických nebo toxických účinků při jeho vytěsnění z vazby na bílkoviny jiným současně podaným léčivým přípravkem.

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Důležité informace, týkající se lékových interakcí v situaci, kdy je ritonavir užíván k optimalizaci farmakokinetiky jsou také obsaženy v souhrnu údajů o přípravku současně užívaného proteázového inhibitoru.

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů

Inhibitory protonové pumpy a antagonisté H₂-receptorů (např. omeprazol nebo ranitidin) mohou snižovat koncentrace současně užívaných proteázových inhibitorů. Specifické informace, týkající se vlivu současného užívání přípravků na překyselení žaludku naleznete v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného proteázového inhibitoru. Na základě interakčních studií s proteázovými inhibitory a přidaným ritonavirem (lopinavir/ritonavir, atazanavir) lze říci, že i přes mírné změny

expozice (přibližně 6–18 %), současné užívání omeprazolu nebo ranitidinu účinnost ritonaviru, užívaného k optimalizaci farmakokinetiky, významně neovlivňuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství bylo působení ritonaviru vystaveno velké množství těhotných žen (6 100 živě narozených dětí). Z nich bylo 2 800 živě narozených dětí vystaveno jeho působení v prvním trimestru. Tyto údaje se z velké většiny vztahují k expozici ritonaviru, kdy byl užíván v kombinované terapii a nikoli v jeho terapeutických dávkách, ale v nižším dávkovacím schématu jakožto prostředek k optimalizaci farmakokinetiky jiných PI. Tyto údaje nenaznačují vzestup v počtu defektů u narozených dětí ve srovnání s počty defektů u dětí v běžné populaci, které eviduje registr vrozených vad. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Norvir může být používán v průběhu těhotenství, pokud je to klinicky potřebné.

Ritonavir negativně ovlivňuje účinek perorálních kontraceptiv. Během léčby je proto třeba používat jinou, účinnou a bezpečnou antikoncepci.

Kojení

Omezené publikované údaje uvádějí, že ritonavir je přítomen v mateřském mléce.

Nejsou k dispozici žádné informace o vlivu ritonaviru na kojené dítě nebo o vlivu léčiva na tvorbu mléka. Z důvodu možnosti (1) přenosu HIV (u HIV negativních dětí), (2) rozvoje virové rezistence (u HIV pozitivních dětí) a (3) závažných nežádoucích účinků u kojených dětí nemají ženy, které žijí s virem HIV, kojit děti, pokud užívají přípravek Norvir.

Fertilita

Nebyl zjištěn žádný účinek ritonaviru na fertilitu. Studie provedené na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Závratě jsou známým nežádoucím účinkem, který je třeba vzít v úvahu při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Nežádoucí účinky spojené s užíváním ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky závisí na konkrétním současně užívaném PI. S informacemi o nežádoucích účincích se seznamte v souhrnu údajů o přípravku daného současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů, hlášené z klinických studií a po uvedení přípravku na trh

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, užívajících ritonavir samostatně nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými, byly gastrointestinální nežádoucí účinky (včetně průjmů, nauzey, zvracení, bolestí břicha (epi- a hypogastria), neurologické poruchy (včetně parestézie a orální parestézie) a únava/astenie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky střední až silné/výrazné intenzity s možným nebo pravděpodobným vztahem k ritonaviru. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti na: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je uvedena neznámá frekvence výskytu, byly zjištěny ve sledování po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky u dospělých pacientů z klinických studií a po uvedení přípravku na trh		
Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Pokles počtu leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů, zvýšení počtu eosinofilů, trombocytopenie
	Méně časté	Vzestup počtu neutrofilů
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita včetně kopřivky a otoku obličeje
	Vzácné	Anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, dna, edém a periferní edém, dehydratace (obvykle spojená s gastrointestinálními symptomy)
	Méně časté	Diabetes mellitus
	Vzácné	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie, orální a periferní parestézie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie
	Časté	Nespavost, úzkost, zmatenost, poruchy pozornosti, synkopa, záchvaty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, hypotenze včetně ortostatické hypotenze, chladná akra končetin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Faryngitida, orofaryngeální bolest, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha (epi- a hypogastria), nauzea, průjem (včetně závažného, s elektrolytovou dysbalancí), zvracení, dyspepsie
	Časté	Anorexie, flatulence, ulcerace v ústní dutině, gastrointestinální krvácení, gastroesofageální refluxní choroba, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hepatitis (včetně zvýšení AST, ALT, GGT), zvýšení bilirubinu v krvi (včetně žloutenky)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulopapulární)
	Časté	Akné
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, Toxická epidermální nekrolýza (TEN)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie a bolest zad
	Časté	Myozitida, rhabdomyolýza, myalgie, myopatie/zvýšení CPK
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Zvýšené močení, porucha ledvin (např. oligurie, zvýšení kreatininu)
	Méně časté	Akutní renální selhání
	Není známo	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava včetně astenie, zrudnutí, pocity horka
	Časté	Horečka, úbytek tělesné hmotnosti
Vyšetření	Časté	Zvýšení amylázy, pokles koncentrace volného a celkového thyroxinu
	Méně časté	Zvýšení glykemie, zvýšení koncentrace magnesia, zvýšení alkalické fosfatázy

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými se vyskytlo zvýšení jaterních aminotransferáz na hodnoty vyšší než je pětinašobek horní hranice normálních hodnot, klinická hepatitida a žloutenka.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); avšak doba do jejich nástupu je více variabilní, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených ritonavirem byla pozorována pankreatitida, a to i u těch, u nichž došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. V některých případech mělo toto onemocnění až fatální průběh. Pacienti s pokročilou formou HIV mohou mít riziko zvýšení triacylglycerolů a pankreatitidy.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Norvir u dětí ve věku 2 let a starších je podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušeností s předávkováním člověka ritonavirem je málo. Jeden pacient během klinických zkoušek užíval 1 500 mg/den ritonaviru po dva dny. Pociťoval parestazie, které zmizely po snížení dávek. Byl hlášen případ renálního selhání s eosinofilií.

Známky toxicity pozorované u zvířat (myši a potkanů) zahrnovaly sníženou aktivitu, ataxii, dyspnoe a třes.

Léčba

Při předávkování ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má spočívat v základních podpůrných opatřeních, jako jsou monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k charakteru rozpustnosti a možnosti vylučování střevem je doporučováno provést gastrointestinální laváž a podat živočišné uhlí. Protože ritonavir je metabolizován hlavně játry a je značně vázán na bílkoviny, je málo pravděpodobné, že by dialýzou bylo odstraněno signifikantní množství léku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz, ATC kód: J05AE03

Ritonavir podávaný k optimalizaci farmakokinetiky

Ritonavirem indukované vystupňování farmakokinetiky vychází z působení ritonaviru jakožto silného inhibitoru metabolismu zprostředkovaného CYP3A. Stupeň zvýšení závisí na cestě, kterou je daný současně užívaný proteázový inhibitor metabolizován a na zásahu současně užívaného proteázového inhibitoru do metabolismu ritonaviru. Maximální inhibice metabolismu současně užívaného proteázového inhibitoru je obecně dosaženo při užití ritonaviru v dávkách od 100 mg denně do 200 mg dvakrát denně a závisí na současně užívaném proteázovém inhibitoru. Další informace o účincích ritonaviru na metabolismus současně užívaného proteázového inhibitoru viz bod 4.5 a také se s nimi seznamte v souhrnu údajů o přípravku příslušného současně užívaného PI.

Ritonavir podávaný jako antiretrovirové léčivo

Ritonavir je perorálně účinný peptidomimetický inhibitor aspartyl proteáz HIV-1 a HIV-2. Inhibice HIV proteázy znemožňuje enzymu zpracovat polyproteinový prekurzor gag-pol, což vede k produkci HIV partikulí nezralé morfologie, které nejsou schopné zahájit další cykly infekce. Ritonavir působí selektivně na HIV proteázy a je jen slabě účinný na lidské aspartyl proteázy.

Ritonavir byl prvním proteázovým inhibitorem (schválen v roce 1996), jehož účinnost byla prokázána ve studii s klinickými výstupy. Nicméně z důvodu schopnosti ritonaviru působit inhibičně na metabolismus, je v klinické praxi užíván převážně k optimalizaci farmakokinetiky jiných proteázových inhibitorů (viz bod 4.2).

Projevy na elektrokardiogramu

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 45 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo ve dni 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrná odchylka QTcF intervalu (při 95% horní hranici spolehlivosti) byla u pacientů užívajících placebo 5,5 v porovnání se 7,6 u pacientů, jež užívali ritonavir v dávce 400 mg dvakrát denně. Expozice ritonaviru ve dni 3 byla přibližně 1,5krát vyšší než ta, která byla pozorována v ustáleném stavu při dávkování 600 mg dvakrát denně. U žádného

ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o ≥ 60 ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu přes potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících ritonavir ve stejné studii ve dni 3. Průměrné odchylky PR intervalu od výchozí hodnoty se ve 12hodinovém intervalu po podání pohybovaly v rozmezí 11,0 až 24,0 ms. Maximální PR interval dosahoval 252 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

Rezistence

In vitro byly od pacientů léčených terapeutickými dávkami ritonaviru vyselektovány a izolovány ritonavir-rezistentní klony HIV-1.

Redukce antiretrovirální aktivity ritonaviru je primárně spojena s mutací proteázy V82 A/F/T/S a I84V. Nahromadění jiných mutací genu proteázy (včetně těch na pozicích 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) může také přispět k rezistenci na ritonavir. Obecně lze říci, že pokud dojde k nahromadění mutací, jež jsou spojeny s rezistencí na ritonavir, může citlivost k jiným vybraným PI v důsledku zkřížené rezistence klesat. Seznamte se se specifickými údaji týkajícími se mutací proteázy, jež jsou spojeny se sníženou odpovědí na tyto léčivé látky v souhrnu údajů o přípravku či v oficiálních kontinuálně aktualizovaných zprávách, týkajících se ostatních proteázových inhibitorů.

Klinické farmakodynamické údaje

V několika studiích na HIV-1 infikovaných pacientech byly posuzovány účinky ritonaviru (samotného nebo v kombinaci s jiným antiretrovirokem) na některé biologické ukazatele aktivity onemocnění, jako jsou počet CD4 lymfocytů a množství virové RNA. Nejvýznamnější studie jsou uvedeny dále.

Užití u dospělých

Během kontrolované studie, dokončené v roce 1996, s ritonavirem jakožto aditivní terapií HIV-1 infikovaných pacientů intenzivně léčených nukleosidovými analogy s počtem CD4 lymfocytů ≤ 100 buněk/ μ l došlo ke snížení mortality a příznaků onemocnění AIDS. Výchozí hladina HIV RNA se v průběhu 16 týdnů změnila v průměru o $-0,79 \log_{10}$ (maximální průměrný pokles: $1,29 \log_{10}$) ve skupině užívající ritonavir. V kontrolní skupině to bylo $-0,01 \log_{10}$. Nejčastěji užívanými nukleosidy byly v této studii zidovudin, stavudin, didanosin a zalcitabin.

Ritonavir sám nebo v kombinaci se zidovudinem snížil virovou nálož v plazmě a zvýšil počet CD4 lymfocytů ve studii, dokončené v roce 1996, u pacientů s méně pokročilou HIV-1 infekcí (200–500 CD4 buněk/ μ l), kteří předtím nedostávali antiretrovirovou léčbu. Průměrná změna výchozí hladiny HIV RNA za 48 týdnů byla ve skupině léčené jen ritonavirem $-0,88 \log_{10}$ oproti $-0,66 \log_{10}$ ve skupině léčené kombinací ritonaviru se zidovudinem a oproti $-0,42 \log_{10}$ při podávání samotného zidovudinu.

Pokračování v léčbě ritonavirem je však nutno vyhodnotit podle virové nálože, vzhledem k možnosti vzniku náhlé rezistence, jak je popsáno v bodě 4.1 Terapeutické indikace.

Užití v pediatrii

V otevřené studii, dokončené v roce 1998, u klinicky stabilních dětí infikovaných virem HIV byl zjištěn po 48 týdenní léčbě signifikantní rozdíl ($p = 0,03$) v detekovatelných hladinách RNA při užití léčebného režimu se třemi léky (ritonavir, zidovudin a lamivudin).

Ve studii, dokončené v roce 2003, byl u 50 dětí ve věku od 4 týdnů do 2 let, infikovaných HIV-1, dosud neléčených proteázovými inhibitory a lamivudinem, ritonavir užíván v dávkách 350 nebo 450 mg/m^2 každých 12 hodin společně se zidovudinem v dávce 160 mg/m^2 každých 8 hodin a lamivudinem v dávce 4 mg/kg každých 12 hodin. V intent-to-treat analýzách dosáhlo 72 % pacientů snížení HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml v 16. týdnu a 36 % pacientů tohoto výsledku ve

104. týdnu. Odpověď byla shodná u obou dávkovacích režimů a napříč celým věkovým spektrem pacientů.

Ve studii dokončené v roce 2000 byl 76 HIV-1 pozitivním dětem ve věku 6 měsíců až 12 let, které nebyly předtím proteázovými inhibitory či lamivudinem a/nebo stavudinem léčeny, podáván ritonavir v dávce 350 nebo 450 mg/m² každých 12 hodin současně s lamivudinem a stavudinem. Dle analýz „Intent to treat“ (analýza podle původního léčebného záměru) došlo v týdnu 48 u 50 % dětí ve skupině užívající dávku 350 mg/m² a u 57 % dětí ve skupině užívající dávku 450 mg/m² ke snížení počtu kopií HIV-1 RNA v plazmě na ≤ 400 kopií/ml.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dosud nebylo možné stanovit rozsah absorpce a absolutní biologickou dostupnost, neboť neexistuje parenterální forma ritonaviru. Farmakokinetika opakovaných dávek ritonaviru byla sledována u HIV pozitivních nehladovějících dospělých dobrovolníků. Akumulace ritonaviru je po opakovaných dávkách o něco nižší, než by se očekávalo podle parametrů jedné dávky. Je to způsobeno nárůstem zdánlivé clearance (Cl/F) v závislosti na dávce a na čase. Hladina ritonaviru po čase klesla nejspíše indukcí enzymů, ale do konce 2. týdne se stabilizovala.

Čas, potřebný k dosažení maximální koncentrace (T_{max}), zůstal konstantní i se stoupající dávkou přibližně na 4 hodinách. Renální clearance byla v průměru nižší než 0,1 l/hod a byla poměrně stabilní v celém dávkovacím rozmezí.

Farmakokinetické parametry, které byly pozorovány v různých dávkovacích režimech samostatně podaného ritonaviru, jsou uvedeny v tabulce níže. Plazmatické koncentrace ritonaviru jsou po podání jednorázové dávky 100 mg po jídle stejné, jako koncentrace po podání měkkých tobolek v dávce 100 mg po jídle.

Rozpis dávkovacích režimů ritonaviru

	100 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně ¹	200 mg jednou denně	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
C _{max} (μg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (μg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 nebo 24 hod} (μg.hod/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (hod)	~5	~5	~4	~8	~3 až 5
Cl/F (l/hod)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹Hodnoty jsou uvedeny ve formě aritmetických průměrů. Poznámka: ritonavir byl ve všech uvedených dávkovacích režimech podáván po jídle.

Vliv potravy na perorální absorpci

Jídlo lehce snižuje biologickou dostupnost tabletové formy přípravku Norvir. Podání jednorázové dávky 100 mg přípravku Norvir tablety spolu se středně tučným jídlem (875 kcal, 31 % kalorií z tuku) nebo vysoce tučným jídlem (907 kcal, 52 % kalorií z tuku) bylo spojeno s mírným poklesem o 20–23 % AUC a C_{max} ritonaviru.

Distribuce

Po jedné dávce 600 mg činí zdánlivý distribuční objem (V_B/F) ritonaviru přibližně 20–40 l. Vazba ritonaviru na bílkoviny lidské plazmy byla zhruba 98–99 % a je konstantní v rozmezí koncentrací 1,0–100 μg/ml. Ritonavir se váže se srovnatelnou afinitou ke kyselému α1-glykoproteinu (AAG) a lidskému sérovému albuminu (HSA).

Studie tkáňové distribuce u potkanů pomocí ¹⁴C značeného ritonaviru prokázaly nejvyšší koncentrace v játrech, nadledvinkách, pankreatu, ledvinách a štítné žláze. Hodnoty poměru distribuce v tkáních

a plazmě okolo 1, které byly naměřené v lymfatických uzlinách potkanů, potvrzují distribuci ritonaviru do lymfatického systému. Do mozku ritonavir proniká minimálně.

Biotransformace

Bylo zjištěno, že ritonavir je silně metabolizován hepatálním systémem cytochromu P450, primárně skupinou izozymů CYP3A a v menší míře izoformou CYP2D6. Studie na zvířatech, jakož i pokusy s lidskými jaterními mikrozomy *in vitro* naznačují, že ritonavir se primárně metabolizuje oxidativní cestou. U lidí byly zjištěny 4 metabolity ritonaviru. Hlavním z nich je izopropylthiazolový oxidační metabolit (M-2), který má srovnatelnou antivirovou aktivitu jako výchozí léčivý přípravek. Hodnota AUC tohoto metabolitu však činila přibližně 3 % AUC výchozího léčivého přípravku.

Podání nízkých dávek ritonaviru vedlo k silnému ovlivnění farmakokinetiky jiných inhibitorů proteázy (a dalších přípravků metabolizovaných systémem CYP3A4), přičemž ostatní inhibitory proteázy mohou ovlivňovat farmakokinetiku ritonaviru (viz bod 4.5).

Eliminace

Studie u lidí s radioizotopicky značeným ritonavirem dokázaly, že je primárně vylučován hepatobiliárním systémem; přibližně 86 % radioizotopu bylo zachyceno ve stolici. Část vyloučeného radioizotopu je považována za neabsorbovaný ritonavir. V těchto studiích nebylo zjištěno, že by ledviny byly hlavní cestou vylučování ritonaviru. Tyto nálezy jsou ve shodě s pokusy na zvířatech.

Zvláštní skupiny pacientů

Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v AUC nebo C_{max} . Farmakokinetické parametry ritonaviru nebyly statisticky významně svázané s tělesnou hmotností nebo aktivní tělesnou hmotou. Je-li ritonavir podáván v dávkách 100 mg v kombinaci s lopinavirem nebo je podáván ve vyšších dávkách samostatně bez jiného proteázového inhibitoru, jsou plazmatické expozice ritonaviru u pacientů ve věku 50–70 let srovnatelné s těmi, které byly pozorovány u mladších pacientů.

Pacienti s poruchou funkce jater

Po opakovaném podávání ritonaviru zdravým dobrovolníkům (500 mg dvakrát denně) a osobám s lehkou až středně těžkou poruchou jater (Child Pugh třída A a B, 400 mg dvakrát denně) se mezi těmito dvěma skupinami nelišila významně expozice ritonaviru po normalizaci dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika ritonaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Jelikož je renální clearance ritonaviru zanedbatelná, nelze u pacientů s postižením ledvin očekávat změny v celkové tělesné clearance.

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly zjišťovány u dětí starších dvou let infikovaných HIV virem, které dostávaly dávky od 250 mg/m² dvakrát denně do 400 mg/m² dvakrát denně. Zjištěné koncentrace po podávání 350–400 mg/m² ritonaviru dvakrát denně byly u dětských pacientů srovnatelné s koncentracemi, které byly zjištěny u dospělých osob, které dostávaly 600 mg ritonaviru (přibližně 330 mg/m²) dvakrát denně. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) byla u pediatrických pacientů starších 2 let ve všech dávkovacích režimech přibližně 1,5 až 1,7krát vyšší, než u dospělých subjektů.

Farmakokinetické parametry ritonaviru v ustáleném stavu byly hodnoceny u HIV infikovaných dětí ve věku do 2 let, jimž byly podávány dávky od 350 mg/m² dvakrát denně do 450 mg/m² dvakrát denně. Koncentrace ritonaviru, získané v této studii, byly velmi proměnlivé a poněkud nižší než ty, jež byly získány při podávání 600 mg (přibližně 330 mg/m²) ritonaviru dvakrát denně dospělým osobám. Perorální clearance ritonaviru (Cl/F/m²) klesala s věkem, průměrné hodnoty se u dětí do 3 měsíců věku pohybovaly okolo 9,0 l/hod/m², u dětí mezi 3–6 měsíci věku byla 7,8 l/hod/m² a u dětí ve věku od 6 do 24 měsíců byla 4,4 l/hod/m².

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie při opakovaném podání ritonaviru u zvířat vymezipily hlavní cílové orgány – játra, sítnice, štítná žláza a ledviny. Jaterní změny postihly hepatocelulární, biliární a fagocytární elementy, což je doprovázeno zvýšením jaterních enzymů. Ve všech studiích na hlodavcích byla zaznamenána hyperplazie pigmentového epitelu sítnice (RPE) a degenerace sítnice, tento nález však nebyl pozorován u psů. Ultrastrukturální vyšetření naznačuje, že uvedené změny sítnice mohou být způsobené fosfolipidózou. Nicméně v klinických studiích u lidí se toto postižení oka neobjevilo. Všechny změny na štítné žláze byly po vysazení léku reverzibilní. Klinické studie u lidí neprokázaly žádné klinicky významné změny funkčních testů štítné žlázy. U potkanů byly zaznamenány změny na ledvinách, spočívající v degeneraci ledvinných tubulů, chronickém zánětu a proteinurii, což se ale zdá být druhově specifické spontánní onemocnění. Ve studiích u lidí se klinicky významné abnormality ledvin neobjevily.

Vývojová toxicita u potkanů (embryonální letalita, snížená hmotnost plodu, opožděná osifikace a odchylky vývoje viscerálních orgánů včetně opožděného sestupu varlat) se objevila hlavně při dávce toxické pro matku. Vývojová toxicita u králíků (embryonální letalita, nízká početnost vrhu, snížená hmotnost plodů) se objevila při dávce toxické pro matku.

Ritonavir nebyl shledán mutagenním a klastogenním v celé sérii testů *in vitro* i *in vivo* včetně Amesova testu reverzní mutace bakterií *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myším lymfomu, myšího mikronukleárního testu a testu chromozomální aberace lidských lymfocytů.

V dlouhodobých studiích kancerogenity ritonaviru na myších a potkanech se prokázal tumorigenní potenciál specifický pro tyto druhy, který však není považován za významný u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kopovidon
sorbitan-laurát
hydrogenfosforečnan vápenatý
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
makrogol
hyprolosa
mastek
koloidní bezvodý oxid křemičitý
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Norvir tablety se dodává v bílých lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE), uzavřených uzávěrem z polypropylenu.

Přípravek Norvir tablety je k dispozici ve třech velikostech balení:

- 1 lahvička po 30 tabletách
- 1 lahvička po 60 tabletách
- Vícenásobné balení obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 1996

Datum posledního prodloužení: 26. srpna 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Potahované tablety a prášek pro perorální suspenzi

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

Pouze prášek pro perorální suspenzi

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE

PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

NORVIR PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI – Krabička obsahující 30 sáčků, jeden sáček obsahuje 100 mg ritonaviru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi
ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje ritonavirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 sáčků prášku pro perorální suspenzi
Krabička obsahuje také 1 mísicí nádobku a 2 dávkovací stříkačky pro perorální podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/016/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Norvir 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NORVIR PRÁŠEK PRO PERORÁLNÍ SUSPENZI – Text na sáčku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi
ritonavirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**NORVIR POTAHOVANÉ TABLETY – Krabička s blue boxem****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Norvir 100 mg potahované tablety
ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Přípravek Norvir potahované tablety se užívá s jídlem.
Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nepulte ani nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dětský bezpečnostní uzávěr

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Norvir 100 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**NORVIR POTAHOVANÉ TABLETY – Text na etiketě lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Norvir 100 mg potahované tablety
ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**NORVIR POTAHOVANÉ TABLETY – Vícenásobné balení obsahující 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet s blue boxem****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Norvir 100 mg potahované tablety
ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení: 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Přípravek Norvir potahované tablety se užívá s jídlem.
Tablety se polykají celé. Nekousejte je, nepulte ani nedrťte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dětský bezpečnostní uzávěr

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/016/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Norvir 100 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

NORVIR POTAHOVANÉ TABLETY TEXT NA ETIKETĚ LAHVIČKY – 3 LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Norvir 100 mg potahované tablety
ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/016/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neplatňuje se

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neplatňuje se

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Norvir 100 mg prášek pro perorální suspenzi ritonavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Norvir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Norvir užívat
3. Jak se přípravek Norvir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Norvir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Norvir a k čemu se používá

Přípravek Norvir obsahuje léčivou látku ritonavir. Přípravek Norvir je inhibitor enzymu proteázy, který se používá ke kontrole infekce HIV. Přípravek Norvir se užívá v kombinaci s jinými anti-HIV léčivými (antiretrovirotiky), aby bylo možné ovlivnit Vaši infekci HIV. Váš lékař s Vámi probere, jaká kombinace léků je pro Vás nejlepší.

Přípravek Norvir užívají děti ve věku 2 let a starší, dospívající a dospělí, kteří jsou nakaženi virem HIV, který způsobuje AIDS.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Norvir

Neužívejte přípravek Norvir

- jestliže jste alergický(á) na ritonavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Norvir (viz bod 6).
- jestliže máte závažné jaterní onemocnění.
- jestliže v současné době užíváte některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně používané k léčbě příznaků alergií – tyto léky lze koupit bez lékařského předpisu);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin (používané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu);
 - dihydroergotamin, ergotamin (používané k léčbě migrenózních bolestí hlavy);
 - ergometrin, methylergometrin (používané k zástavě nadměrného krvácení, které se může objevit při porodu nebo potratu);
 - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam nebo perorálně podaný (užívaný ústy) midazolam (používané k pomoci navození spánku a/nebo odstranění úzkosti);
 - klozapin, pimozid (používané k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů);
 - kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních onemocnění);

- lurasidon (používaný k léčbě deprese);
- ranolazin (používaný k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris, silná svíravá bolest]);
- pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen (používané k úlevě od bolestí);
- cisaprid (používaný k úlevě od některých žaludečních obtíží);
- rifabutin (používaný k prevenci a léčbě některých infekcí)*;
- vorikonazol (používá se k léčbě plísňových infekcí)*;
- simvastatin, lovastatin (používané ke snížení cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný k léčbě rakoviny prsu);
- lomitapid (používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostatické žlázy);
- kyselina fusidová (používaná k léčbě bakteriálních infekcí);
- sildenafil, pokud trpíte plicním onemocněním zvaným plicní arteriální hypertenze, které ztěžuje dýchání. Pacienti bez tohoto onemocnění mohou sildenafil používat k léčbě impotence (erektilní dysfunkce) pod dozorem svého lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a přípravek Norvir**);
- avanafil nebo vardenafil (přípravky používané k léčbě poruch erekce);
- kolchicin (používaný k léčbě dny), pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Další léčivé přípravky a přípravek Norvir**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), protože může bránit správnému účinkování přípravku Norvir. Třezalka tečkovaná je často používaná v rostlinných přípravcích, které si můžete sami zakoupit.

* Váš lékař může rozhodnout, zda budete užívat rifabutin a/nebo vorikonazol spolu s posilujícími dávkami (nižší dávky) přípravku Norvir, avšak plná dávka přípravku Norvir nesmí být spolu s těmito dvěma léčivy užívána.

Pokud v současné době užíváte některý z těchto léků, požádejte svého lékaře, aby Vás převedl na jiný lék po dobu, kdy budete užívat přípravek Norvir.

Přečtěte si také seznam léčiv v bodu „Další léčivé přípravky a přípravek Norvir“, týkající se užití s určitými dalšími léčivými přípravky, jejichž užívání vyžaduje zvláštní opatření.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Norvir se poraďte se svým lékařem.

Důležité informace

- Pokud je přípravek Norvir užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy, je důležité, abyste si také pozorně přečetl(a) příbalové informace přiložené k těmto léčivům. V těchto informacích můžete nalézt další informace uvádějící situace, kdy se nemá přípravek Norvir užívat. Máte-li jakékoli otázky týkající se přípravku Norvir (ritonaviru) či jiných předepsaných léků, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Přípravek Norvir neléčí infekci HIV nebo AIDS.
- U lidí užívajících přípravek Norvir se mohou nadále vyskytovat infekce nebo jiné choroby spojené s onemocněním HIV nebo AIDS. Je proto důležité, abyste po dobu užívání přípravku Norvir zůstal(a) pod dozorem Vašeho lékaře.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytuje/vyskytoval(y):

- **Jaterní obtíže** v minulosti.
- **Hepatitisida (zánět jater) typu B nebo C** a jste léčeni kombinací antiretrovirových léčiv, protože u Vás vzniká vyšší riziko některých a potenciálně život ohrožujících reakcí z původu působení na játra. Ke kontrole toho, zda Vaše játra řádně fungují, může být zapotřebí pravidelných krevních testů.
- **Hemofilie**, neboť u pacientů s hemofilií, kteří užívají léčiva tohoto typu (inhibitory proteázy) byly hlášeny případy zvýšeného krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Je možné, že budete

potřebovat další léčiva, která usnadní srážení Vaší krve (faktor VIII), aby bylo možno zastavit jakékoli krvácení.

- **Erektální dysfunkce (porucha erekce)**, neboť léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce mohou způsobit pokles krevního tlaku a prodloužení erekce.
- **Cukrovka**, neboť u pacientů užívajících inhibitory proteázy byly hlášeny případy zhoršení projevů cukrovky (diabetu mellitu).
- **Onemocnění ledvin**, neboť je možné, že bude potřeba, aby Vám Váš lékař překontroloval dávky jiných léčiv, které užíváte (jako například inhibitory proteázy).

Oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte:

- **Průjem nebo zvracení**, které se nelepší (přetrvávající), protože tyto obtíže mohou snížit účinek léků, které užíváte.
- **Pocit na zvracení (nauzea), zvracení nebo bolest břicha**, protože toto mohou být známky zánětu slinivky břišní (pankreatitida). U některých pacientů užívajících přípravek Norvir se mohou vyvinout závažné problémy slinivky břišní. Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se Vás toto upozornění týká.
- **Příznaky infekce** – oznamte neprodleně svému lékaři. U některých pacientů s pokročilou HIV infekcí (AIDS), kteří začali užívat anti-HIV léčbu, se mohou objevit příznaky dříve prodělaných infekcí, ačkoli si nepamatují, že by tato onemocnění prodělali. Má se za to, že k tomu dochází v důsledku zlepšení imunitní odpovědi organismu, umožňující tělu zdolávat tyto infekce. Kromě těchto oportunních infekcí se po zahájení užívání léčiv k potlačení infekce HIV u Vás mohou objevit také autoimunitní onemocnění (stav, kdy imunitní systém organismu napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou vyskytovat v období mnoha měsíců po zahájení léčby přípravkem. Pokud zaznamenáte některý z příznaků infekce nebo jiné příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, oznamte to svému lékaři co nejdříve, aby Vám vybral vhodnou léčbu.
- **Ztuhlost kloubů, pobolívání a bolest** (obzvláště v oblasti kyčlí, kolen a ramen) a pohybové obtíže, informujte svého lékaře, protože toto mohou být známky obtíží, při kterých dochází k poškození kosti (osteonekróza). U některých pacientů užívajících větší množství antiretrovirových léčiv se toto onemocnění může vyskytnout.
- **Bolest svalů, citlivost nebo slabost**, obzvláště v kombinaci s antiretrovirovou léčbou, včetně léčby inhibitory proteázy a nukleosidovými analogy. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové obtíže závažné (viz bod 4. **Možné nežádoucí účinky**).
- **Závratě, pocit točení, epizody omdlávání nebo nezvyklou srdeční frekvenci**. U některých pacientů užívajících přípravek Norvir může dojít ke změnám na elektrokardiogramu (EKG). Oznamte svému lékaři, pokud trpíte srdeční vadou nebo poruchou převodu vzruchů v srdci.
- Pokud máte jakékoli zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem, jak nejdříve budete moci.

Děti a dospívající

Přípravek Norvir není určen pro děti do 2 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Norvir

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s přípravkem Norvir. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Norvir“. Jsou také jiná léčiva, která mohou být užívána za zvláštních podmínek, jak je uvedeno níže.

Následující varování se týkají situací, kdy je přípravek Norvir užíván v plné dávce. Tato varování se však také mohou týkat situací, kdy je přípravek Norvir užíván k posílení účinků jiných léčiv.

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte některé z níže uvedených léčiv, protože v tomto případě je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

- **Sildenafil nebo tadalafil** k léčbě impotence (erektilní dysfunkce).
Je možné, že bude potřeba snížit dávku a/nebo frekvenci užívání těchto léčivých přípravků, aby se zabránilo poklesu krevního tlaku a prodloužení erekce. Přípravek Norvir nesmíte užívat společně se sildenafilem, pokud trpíte arteriální plicní hypertenzí (viz také bod 2 – **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat**).
Oznamte svému lékaři, pokud používáte tadalafil k léčbě plicní hypertenze.
- **Kolchicin** (k léčbě dny), protože přípravek Norvir může zvýšit hladinu tohoto léčiva v krvi. Přípravek Norvir nesmíte užívat společně s kolchicinem, pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **„Neužívejte přípravek Norvir“** výše).
- **Digoxin** (k léčbě srdce). V době, kdy budete užívat současně digoxin a přípravek Norvir, Vám Váš lékař možná bude potřebovat upravit dávky digoxinu a také Vás bude sledovat, aby tak zabránil problémům se srdcem.
- **Hormonální antikoncepce** obsahující ethinylestradiol, protože přípravek Norvir může snížit účinnost těchto léčiv. Doporučuje se, aby partner raději používal kondom nebo zvolte jinou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud užíváte tento typ hormonální antikoncepce současně s přípravkem Norvir, může se u Vás vyskytnout také nepravidelné děložní krvácení.
- **Atorvastatin nebo rosuvastatin** (k léčbě vysokého cholesterolu), protože přípravek Norvir může zvýšit hladiny těchto látek v krvi. Informujte svého lékaře, než začnete některý z těchto léků ke snížení cholesterolu užívat s přípravkem Norvir (viz bod **„Neužívejte přípravek Norvir“** výše).
- **Steroidy** (např. dexamethason, flutikason-propionát, prednisolon, triamcinolon), protože přípravek Norvir může zvyšovat hladiny těchto látek v krvi, což může vést k Cushingovu syndromu (vzniku „měsícovitého“ „obličej“) a snižovat tvorbu hormonu kortizolu. Váš lékař bude patrně chtít snížit dávky steroidů nebo u Vás pečlivěji sledovat nežádoucí účinky.
- **Trazodon** (léčivo k léčbě deprese), neboť se při jeho současném užívání s přípravkem Norvir mohou objevit nechtěné účinky jako pocit na zvracení, závratě, snížení krevního tlaku a mdloby.
- **Rifampicin a sachinavir** (používané k léčbě tuberkulózy a také HIV), protože při jejich současném užívání s přípravkem Norvir může dojít k závažnému poškození jater.
- **Bosentan, riocigvát** (používaný k léčbě arteriální plicní hypertenze), protože přípravek Norvir může způsobit vzestup hladin tohoto léčiva v krvi.

Existují také další léčiva, jež se nemají s přípravkem Norvir kombinovat, neboť jejich účinky se mohou snížit či naopak zvýšit, jsou-li užívány společně. V některých případech bude Váš lékař muset provést specifická vyšetření, upravit dávkování nebo Vás pravidelně sledovat. Proto svého lékaře informujte, pokud užíváte jakýkoli lék, včetně léčiv, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků, ale obzvláště důležité je zmínit následující léčiva:

- amfetamin nebo deriváty amfetaminu;
- antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin);
- léčiva k léčbě rakoviny (např. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin);
- léčiva užívaná k léčbě nízkého počtu krevních destiček (např. fostamatinib);
- protisrážlivé přípravky (např. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepresiva (např. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- antimykotika (k léčbě plísňových onemocnění) (např. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminika (k léčbě alergií) (např. loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirová léčiva včetně HIV-proteázových inhibitorů (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir), nenukleosidových reverzních transkriptázových inhibitorů (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin), a další (didanosin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- antituberkulotika (bedachilin a delamanid);
- antivirotika působící proti viru hepatitidy C (HCV), která se používají k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých (např. glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);

- léčiva k léčbě úzkosti, buspiron;
- léčiva k léčbě astmatu, theofylin, salmeterol;
- atovachon, léčivo používané k léčbě určitého druhu pneumonie (zápalu plic) a malárie;
- buprenorfin, léčivo používané k léčbě chronické bolesti;
- bupropion, léčivo používané k pomoci při odvykání kouření;
- léčiva k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, valproát, lamotrigin, fenytoin);
- léčiva k léčbě srdce (např. disopyramid, mexiletin a antagonisté vápníkových kanálů jako amlodipin, diltiazem a nifedipin);
- léčiva k ovlivnění imunity (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus);
- levothyroxin (používaný k léčbě problémů se štítnou žlázou);
- morfin a morfinu podobná léčiva používaná k léčbě silné bolesti (např. methadon, fentanyl);
- prášky na spaní (např. alprazolam, zolpidem) a také midazolam podávaný injekčně;
- trankvilizéry (léčiva k léčbě úzkosti a duševního napětí) (např. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- kolchicin, přípravek k léčbě dny.

Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s přípravkem Norvir. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Norvir“.

Užívání přípravku Norvir s jídlem a pitím

Viz bod 3.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je velmi důležité, abyste se poradila se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Existuje velké množství informací o užívání ritonaviru (léčivé látky přípravku Norvir) během těhotenství. Těhotné ženy obvykle užívaly ritonavir v nižší dávce (posilující dávka) současně s jinými proteázovými inhibitory po uplynutí prvních tří měsíců těhotenství. Ukázalo se, že přípravek Norvir nezvyšuje pravděpodobnost vzniku defektů u narozených dětí ve srovnání s běžnou populací.

U žen, které žijí s virem HIV, se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poradte se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Norvir způsobuje závrať. Pokud cítíte, že na Vás takto působí, neřidte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Norvir užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Užívejte tento přípravek jednou nebo dvakrát denně s jídlem.

Pro dávku přesně 100 mg (100, 200, 300, 400, 500 nebo 600 mg) nasypete celý obsah sáčku do měkkého jídla, jako jsou dušená jablka, nebo smíchejte s malým množstvím tekutiny, jako je voda, čokoládové mléko nebo kojenecká výživa, a zkonzumujte celou porci.

Pro dávky nižší než 100 mg nebo dávky mezi 100 mg smíchejte obsah celého sáčku s tekutinou a poté odměřte dávkovací stříkačkou pro perorální podání (podání ústy) příslušný objem v ml, jaký Vám předepsal Váš lékař.

Pro podání žaludeční sondou postupujte dle pokynů, viz bod „Jak mám užít správnou dávku přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi smíchaného s tekutinou?“ **K namíchání tohoto léčivého přípravku použijte vodu** a postupujte podle pokynů pro podání léčivého přípravku žaludeční sondou.

Doporučené dávky přípravku Norvir jsou následující:

- je-li přípravek Norvir užíván k posílení účinků některých jiných anti-HIV léčiv, pak obvyklá dávka pro dospělé je 1 nebo 2 sáčky jednou či dvakrát denně. S podrobnějšími doporučeními pro dávkování, včetně těch pro děti, se seznamte v příbalových informacích těch anti-HIV léčiv, jež jsou v kombinaci s přípravkem Norvir užívána.
- pokud Vám Váš lékař předepíše plnou dávku, užívají dospělí nejprve dávku 3 sáčky ráno a 3 sáčky o 12 hodin později a tato dávka se postupně během 14 dní zvyšuje až do plné dávky 6 sáčků dvakrát denně. U dětí (ve věku 2–12 let) se začíná dávkou nižší a zvyšuje se až do maximální dávky, určené pro jejich tělesnou hmotnost.

Váš lékař s Vámi probere, jaké dávkování je pro Vás vhodné.

Přípravek Norvir se má užívat každý den ke kontrole Vaší HIV infekce, bez ohledu na to, jak dobře se cítíte. Pokud Vám nežádoucí účinky brání v užívání přípravku Norvir, oznamte to ihned svému lékaři. V případě výskytu průjmu nebo zvracení Vás bude Váš lékař častěji sledovat.

Vždy mějte po ruce dostatek přípravku Norvir, abyste nezůstal(a) bez léčby. Pokud cestujete nebo potřebujete zůstat v nemocnici, ujistěte se, že máte takové množství léku, které Vám stačí po dobu, než dostanete novou dávku léku.

Po užití přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi přetrvává v ústech hořká pachut'. Tuto pachut' lze zmírnit požitím arašídového másla, pomazánky z lískových oříšků nebo sirupu z černého rybízu ihned po podání léčiva.

Připravte si pouze jednu dávku najednou s použitím správného množství sáčků. Jakmile smícháte prášek s jídlem nebo tekutinou, užijte celou dávku během 2 hodin. Nemíchejte přípravek Norvir s ničím jiným bez předchozí konzultace s Vaším lékařem nebo lékárníkem.

Jak mám užít správnou dávku přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi smíchaného s jídlem (celý sáček)?

Postupujte podle níže uvedených pokynů:



Obrázek 1

Krok 1. Před namícháním dávky přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi si připravte následující pomůcky (viz obr. 1).

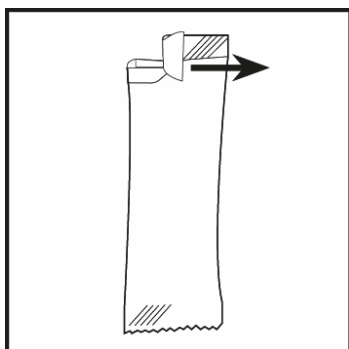
Krok 2. Zkontrolujte si počet sáčků na lékařském předpisu nebo zavolejte Vašemu lékaři nebo lékárníkovi.

Krok 3. Mísicí nádobku před prvním použitím umyjte v teplé vodě s prostředkem na nádobí. Opláchněte ji a nechte uschnout na vzduchu.



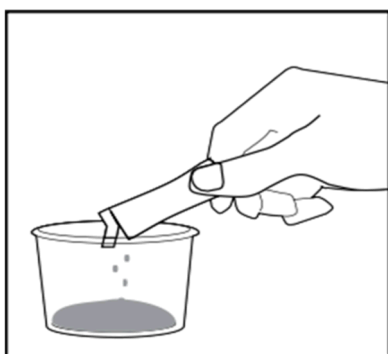
Obrázek 2

Krok 4. Vložte do mísicí nádobky malou porci měkkého jídla (např. jablečné pyré nebo vanilkový pudink) (viz obr. 2).



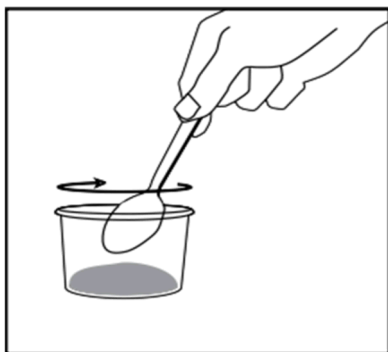
Obrázek 3

Krok 5. Trhnutím otevřete sáček (viz obr. 3).



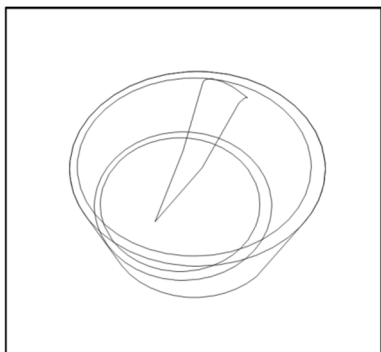
Obrázek 4

Krok 6. Vysypte CELÝ obsah sáčku do jídla (viz obr. 4).



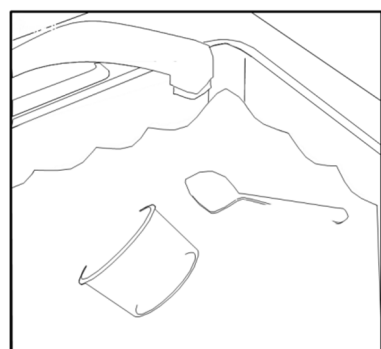
Obrázek 5

Krok 7. Důkladně promíchejte (viz obr. 5).



Obrázek 6

Krok 8. Podejte suspenzi pacientovi.
Krok 9. CELÁ připravená dávka musí být zkonsumována (viz obr. 6). Pokud v misce **zůstane zbytek prášku**, přidejte více lžiček jídla a podejte pacientovi. *Spotřebujte během 2 hodin od přípravy.*



Obrázek 7

Krok 10. Zlikvidujte prázdný sáček v souladu s místními předpisy. Umyjte a vysušte plochu, kde jste lék připravoval(a). Ihned po použití umyjte lžičku a mísící nádobku teplou vodou a mycím prostředkem (viz obr. 7). Opláchněte a nechte uschnout.

Jak mám užít správnou dávku přípravku Norvir prášek pro perorální suspenzi smíchaného s tekutinou?

Postupujte podle níže uvedených pokynů:



Sklenice s pitnou vodou, kojeneckou stravou nebo čokoládovým mlékem

Dávkovací stříkačka 10 ml

Norvir prášek pro perorální suspenzi, sáček (sáčky) 100 mg

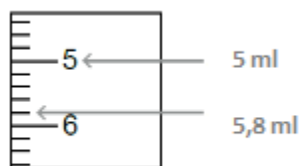
Mísící nádobka s víčkem

Co potřebujete

Před smícháním dávky přípravku Norvir si připravte pomůcky na obrázku 1.

Možná budete potřebovat více než 1 sáček prášku pro každou dávku. Zkontrolujte si dávkování podle předpisu nebo zavolejte Vašemu lékaři nebo lékárníkovi, pokud si nejste jistí. Jestliže potřebujete více než 1 sáček přípravku Norvir, opakujte tento postup s každým sáčkem.

Obrázek 1



Používání dávkovací stříkačky

Dávkovací stříkačku před prvním použitím umyjte v teplé vodě s prostředkem na nádobí. Opláchněte ji a nechte uschnout na vzduchu.

Čtení stupnice

- Velký dílek stupnice odpovídá 1 ml.
- Malý dílek odpovídá 0,2 ml.

Před každým použitím si zkontrolujte dávkovací stříkačku.

Použijte novou dávkovací stříkačku, pokud:

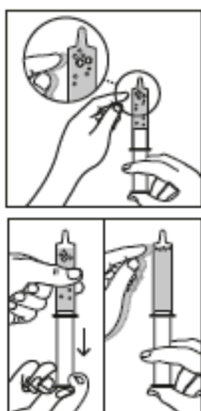
- nelze stříkačku vyčistit
- nelze přečíst stupnici
- nelze pohybovat pístem
- dávkovací stříkačka je poškozená nebo netěsní.



Obrázek 2

Krok 1. Naplňte stříkačku

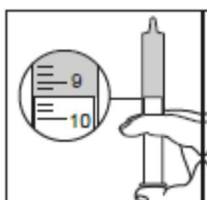
- Zatlačte píst až na doraz do dávkovací stříkačky.
- Umístěte hrot stříkačky do tekutiny.
- Pomalou táhněte píst zpět k sobě až na odměrnou značku 10 ml (viz obr. 2).



Krok 2. Přesuňte bubliny ke hrotu stříkačky

- Držte stříkačku ve svislé poloze hrotem nahoru.
- Volnou rukou poklepejte na stříkačku, aby se bubliny uvnitř stříkačky přesunuly nahoru ke hrotu stříkačky.
- Opatrně táhněte píst dolů. Pozor, aby píst nebyl vytažen ven ze stříkačky.
- Poklepejte znovu na stříkačku, pomůžete tím uvolnit bubliny. Ujistěte se, že všechny bubliny jsou u hrotu stříkačky (viz obr. 3).

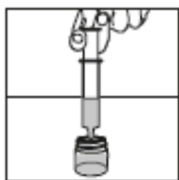
Obrázek 3



Krok 3. Odměňte roztok

- Držte stříkačku ve svislé poloze.
- Pomalou stlačte píst k odměrné značce 9,4 ml. Tímto odstraníte zbylé bubliny z hrotu stříkačky (viz obr. 4).

Obrázek 4



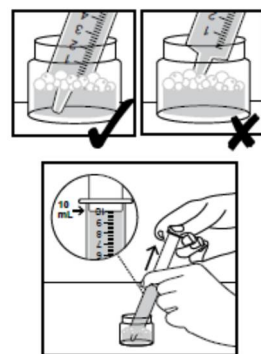
Obrázek 5



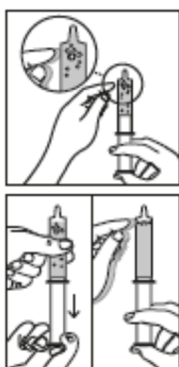
Obrázek 6



Obrázek 7



Obrázek 8



Obrázek 9

Krok 4. Vyprázdněte stříkačku

- Pomalou zatlačte píst, aby došlo k vyprázdnění tekutiny ze stříkačky do mísicí nádoby (viz obr. 5).

Krok 5. Nasypte prášek do mísicí nádoby

- Trhnutím otevřete sáček.
- Vysypte celý obsah sáčku do mísicí nádoby.
- Ujistěte se, že sáček je prázdný.

Dávejte pozor, abyste prášek nenasypal(a) mimo mísicí nádobku (viz obr. 6).

Krok 6. Smíchejte prášek s tekutinou

- Pevně našroubujte víčko a pořádně protřepejte po dobu nejméně 90 sekund, dokud se všechny hrudky nerozpustí.
- Zkontrolujte, zda směs nemá hrudky. Pokud ano, znovu protřepejte, dokud se všechny nerozpustí.
- Tekutina může být zakalená – to je v pořádku.
- Nechte tekutinu 10 minut odstát, dokud nezmizí většina bublin.
- Tekutina může mít v horní části bubliny – to je taktéž v pořádku (viz obr. 7).

Krok 7. Naplňte stříkačku

- Zatlačte celý píst do dávkovací stříkačky.
- Umístěte hrot stříkačky na dno mísicí nádoby.
- Pomalou táhněte píst zpět na značku 10 ml – pokuste se do stříkačky nenatáhnout žádné bubliny (viz obr. 8).

Krok 8. Odstraňte bubliny

- Držte stříkačku ve svislé poloze.
- Volnou rukou poklepejte na stříkačku, aby se bubliny uvnitř stříkačky přesunuly nahoru ke hrotu stříkačky.
- Opatrně táhněte píst dolů. Pozor, aby píst nebyl vytažen ven ze stříkačky.
- Poklepejte znovu na stříkačku, abyste uvolnil(a) bubliny a aby všechny byly u hrotu stříkačky (viz obr. 9).
- Pomalou stlačujte píst, dokud nevidíte malé množství tekutiny na špičce dávkovací stříkačky.

f. Pokud stále máte v dávkovací stříkačce nějaké větší vzduchové bubliny, vyprázdněte tekutinu zpět do mísicí nádoby a začněte znovu od kroku 7.

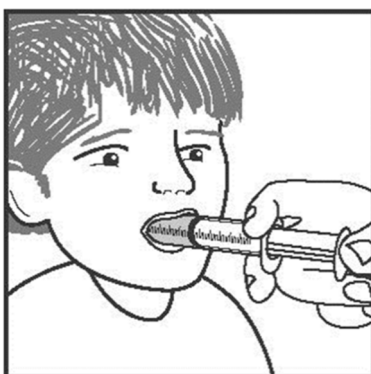
Krok 9. Odměřte dávku



Obrázek 10

- a. Zkontrolujte si předepsaný objem dávky v ml podle údajů uvedených na štítku krabičky. Pokud si nejste jistí, kontaktujte Vašeho lékaře nebo lékárníka.
- b. Nasměrujte stříkačku do mísicí nádoby a pomalu stlačujte píst na správný objem dávky v ml (viz obr. 10).
- c. Pokud jste vytlačil(a) příliš mnoho tekutiny, začněte znovu od kroku 7. Dávejte pozor, abyste nevytlil(a) tekutinu mimo mísicí nádobku.

Krok 10. Podejte lék pacientovi



Obrázek 11

- a. Umístěte hrot dávkovací stříkačky do úst pacienta na vnitřní stranu tváře.
- b. Pomalu vytlačte celý obsah dávky z dávkovací stříkačky (viz obr. 11).
- c. Podejte pacientovi celou dávku během 2 hodin od otevření sáčku.

Krok 11. (V případě potřeby)

Pokud potřebujete použít více než jeden sáček, opakujte postup od začátku.

Krok 12. Po ukončení podání

- a. Prázdný sáček a případný nespotebovaný obsah léku z mísicí nádoby zlikvidujte v souladu s místními předpisy.
- b. Vyjměte píst z dávkovací stříkačky.
- c. Dávkovací stříkačku, píst a mísicí nádobku s víčkem umyjte ručně teplou vodou a mycím prostředkem. Opláchněte vodou a nechte uschnout. Nemyjte v myčce na nádobí.
- d. Umyjte a vysušte plochu, kde jste lék připravoval(a).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Norvir, než jste měl(a)

Pokud užijete příliš velké množství přípravku Norvir, můžete pociťovat ztuhlost, brnění nebo píchání a bodání. Jestliže zjistíte, že jste si vzal(a) více přípravku Norvir, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Norvir

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud již téměř nastal čas k užití následující dávky, vezměte si jen tuto jednu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Norvir

I když se cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek Norvir, aniž byste to sdělil(a) svému lékaři. Tím, že budete přípravek Norvir užívat podle doporučení lékaře, s větší pravděpodobností oddálíte rozvoj rezistence na přípravek.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Norvir nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud je užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými, závisí nežádoucí účinky přípravku Norvir také na těchto lécích. Je proto velmi důležité, abyste si důkladně přečetl(a) příbalové informace připojené k těmto lécivům.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- bolest v horní nebo dolní části břicha
- zvracení
- průjem (může být závažný)
- pocit na zvracení
- návaly horka (zrudnutí), pocity horka
- bolest hlavy
- závratě
- bolest v krku
- kašel
- podráždění žaludku či porucha trávení
- pocity brnění nebo ztuhlost rukou, chodidel, v okolí rtů a úst
- pocit slabosti/únavy
- nepříjemná chuť v ústech
- poškození nervů, které může způsobit slabost nebo bolest
- svědění
- vyrážka
- bolest kloubů a zad

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- alergické reakce včetně kožních vyrážek (mohou být zarudlé, vystouplé, svědivé), závažné otoky kůže nebo jiných tkání
- nespavost (insomnie)
- úzkost
- zvýšení cholesterolu v krvi
- zvýšení triacylglycerolů (tuků) v krvi
- dna
- krvácení do žaludku
- zánět jater a zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- zvýšení močení
- snížená funkce ledvin
- záchvaty (křeče)
- nízké hodnoty krevních destiček
- žízeň (dehydratace)
- abnormálně silné menstruační krvácení
- ztráta chuti k jídlu
- vřed v ústech
- bolest svalů, citlivost nebo slabost
- horečka
- úbytek tělesné hmotnosti
- výsledky laboratorních testů: změny ve výsledcích krevních testů (jako biochemie a krevní obraz)
- zmatenost
- obtíže s udržením pozornosti
- mdloby
- rozmazané vidění
- otékání rukou a nohou (chodidel)
- vysoký krevní tlak
- nízký krevní tlak a pocity na omdlení při vstávání
- pocity chladu v rukou a nohou

- zvýšený odchod střevních plynů konečником (plynatost)
- akné

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- srdeční příhoda (infarkt)
- selhání ledvin
- cukrovka

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- závažné nebo život ohrožující kožní reakce včetně puchýřů (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)
- závažné alergické reakce (anafylaxe)
- vysoké hladiny cukru v krvi

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- ledvinové kameny

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne pocit na zvracení, zvracíte nebo máte bolest břicha, protože toto mohou být příznaky zánětu slinivky břišní. Také oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte tuhnutí kloubů, pobolívání a bolest (obzvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové obtíže, protože toto mohou být příznaky osteonekrózy. Viz také bod 2 – **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat.**

U pacientů s hemofilií typu A a B bylo popsáno zvýšené krvácení při užívání tohoto léku nebo jiného proteázového inhibitoru. Pokud by k tomu došlo u Vás, vyhledejte ihned pomoc Vašeho lékaře.

U pacientů užívajících přípravek Norvir byly hlášeny abnormální hodnoty funkčních jaterních testů, hepatitida (zánět jater) a vzácně žloutenka. Někteří nemocní měli ještě i jiné choroby nebo užívali i jiné léky. U lidí s onemocněním jater nebo žloutenkou může dojít ke zhoršení těchto jaterních chorob.

Byly popsány případy bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti, obzvláště u pacientů, kteří užívali léky na snížení cholesterolu spolu s antiretrovirovými přípravky, včetně proteázových inhibitorů a nukleosidových analogů. Ve vzácných případech byly tyto svalové poruchy závažné (rhabdomyolýza). V případě nevysvětlitelné nebo přetrvávající bolesti svalů, citlivosti, slabosti nebo křečí přestaňte léky užívat, kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud po užití přípravku Norvir zaznamenáte příznaky, svědčící pro alergickou reakci, jako je vyrážka, kopřivka nebo potíže s dýcháním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka, oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici nebo v případě závažných obtíží vyhledejte ihned lékařskou pomoc.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Norvir uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že prášek není béžový/světle žlutý až žlutý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Norvir obsahuje

- Léčivou látkou je ritonavirum. Jeden ml přípravku Norvir obsahuje ritonavirum 100 mg.
- Pomocnými látkami jsou kopovidon, sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Jak přípravek Norvir vypadá a co obsahuje balení

Přípravek Norvir prášek pro perorální suspenzi se dodává v samostatných sáčkích obsahující ritonavirum 100 mg. Krabička obsahuje 30 sáčků společně s 1 měsíční nádobkou a 2 dávkovacími stříkačkami pro perorální podání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Norvir se dodává rovněž jako potahované tablety obsahující ritonavirum 100 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Danmark

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

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 hf.
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

Abbott Laboratories BalticsAbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Norvir 100 mg potahované tablety ritonavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Norvir a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat
3. Jak se přípravek Norvir užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Norvir uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Norvir a k čemu se používá

Přípravek Norvir obsahuje léčivou látku ritonavir. Přípravek Norvir je inhibitor enzymu proteázy, který se používá ke kontrole infekce HIV. Přípravek Norvir se užívá v kombinaci s jinými anti-HIV léčivými (antiretrovirotiky), aby bylo možné ovlivnit Vaši infekci HIV. Váš lékař s Vámi probere, jaká kombinace léků je pro Vás nejlepší.

Přípravek Norvir užívají děti ve věku 2 let a starší, dospívající a dospělí, kteří jsou nakaženi HIV, který způsobuje AIDS.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat

Neužívejte přípravek Norvir

- jestliže jste alergický(á) na ritonavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Norvir (viz bod 6).
- jestliže máte závažné jaterní onemocnění.
- jestliže v současné době užíváte některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně používané k léčbě příznaků alergií – tyto léky lze koupit bez lékařského předpisu);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidin (používané k úpravě nepravidelného srdečního rytmu);
 - dihydroergotamin, ergotamin (používané k léčbě migrenózních bolestí hlavy);
 - ergometrin, methylegometrin (používané k zástavě nadměrného krvácení, které se může objevit při porodu nebo potratu);
 - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam nebo perorálně podaný (užívaný ústy) midazolam (používané k pomoci navození spánku a/nebo odstranění úzkosti);
 - klozapin, pimozid (používané k léčbě neobvyklých myšlenek nebo pocitů);
 - kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních onemocnění);

- lurasidon (používaný k léčbě deprese);
- ranolazin (používaný k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris, silná svíravá bolest]);
- pethidin, piroxikam, dextropropoxyfen (používané k úlevě od bolestí);
- cisaprid (používaný k úlevě od některých žaludečních obtíží);
- rifabutin (používaný k prevenci a léčbě některých infekcí)*;
- vorikonazol (používá se k léčbě plísňových infekcí)*;
- simvastatin, lovastatin (používané ke snížení cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný k léčbě rakoviny prsu);
- lomitapid (používaný ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- alfuzosin (používaný k léčbě zvětšené prostatické žlázy);
- kyselina fusidová (používaná k léčbě bakteriálních infekcí);
- sildenafil, pokud trpíte plicním onemocněním zvaným plicní arteriální hypertenze, které ztěžuje dýchání. Pacienti bez tohoto onemocnění mohou sildenafil používat k léčbě impotence (erektilní dysfunkce) pod dozorem svého lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a přípravek Norvir**);
- avanafil nebo vardenafil (přípravky používané k léčbě poruch erekce);
- kolchicin (používaný k léčbě dny), pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Další léčivé přípravky a přípravek Norvir**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), protože může bránit správnému účinkování přípravku Norvir. Třezalka tečkovaná je často používaná v rostlinných přípravcích, které si můžete sami zakoupit.

* Váš lékař může rozhodnout, zda budete užívat rifabutin a/nebo vorikonazol spolu s posilujícími dávkami (nižší dávky) přípravku Norvir, avšak plná dávka přípravku Norvir nesmí být spolu s těmito dvěma léčivy užívána.

Pokud v současné době užíváte některý z těchto léků, požádejte svého lékaře, aby Vás převedl na jiný lék po dobu, kdy budete užívat přípravek Norvir.

Přečtěte si také seznam léčiv v bodu „Další léčivé přípravky a přípravek Norvir“, týkající se užití s určitými dalšími léčivými přípravky, jejichž užívání vyžaduje zvláštní opatření.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Norvir se poraďte se svým lékařem.

Důležité informace

- Pokud je přípravek Norvir užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy, je důležité, abyste si také pozorně přečetl(a) příbalové informace přiložené k těmto léčivům. V těchto informacích můžete nalézt další informace uvádějící situace, kdy se nemá přípravek Norvir užívat. Máte-li jakékoli otázky týkající se přípravku Norvir (ritonaviru) či jiných předepsaných léků, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Přípravek Norvir neléčí infekci HIV nebo AIDS.
- U lidí užívajících přípravek Norvir se mohou nadále vyskytovat infekce nebo jiné choroby spojené s onemocněním HIV a AIDS. Je proto důležité, abyste po dobu užívání přípravku Norvir zůstal(a) pod dozorem Vašeho lékaře.

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytuje/vyskytoval(y):

- **Jaterní obtíže** v minulosti.
- **Hepatitis typu B nebo C** a jste léčeni kombinací antiretrovirových léčiv, protože u Vás vzniká vyšší riziko některých a potenciálně život ohrožujících reakcí z původu působení na játra. Ke kontrole toho, zda Vaše játra řádně fungují, může být zapotřebí pravidelných krevních testů.
- **Hemofilie**, neboť u pacientů s hemofilií, kteří užívají léčiva tohoto typu (inhibitory proteázy) byly hlášeny případy zvýšeného krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Je možné, že budete

potřebovat další léčiva, která usnadní srážení Vaší krve (faktor VIII), aby bylo možno zastavit jakékoli krvácení.

- **Erektivní dysfunkce**, neboť léčiva používaná k léčbě erektilní dysfunkce mohou způsobit pokles krevního tlaku a prodloužení erekce.
- **Cukrovka**, neboť u pacientů užívajících inhibitory proteázy byly hlášeny případy zhoršení projevů cukrovky (diabetu mellitu).
- **Onemocnění ledvin**, neboť je možné, že bude potřeba, aby Vám Váš lékař překontroloval dávky jiných léčiv, které užíváte (jako například inhibitory proteázy).

Oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte:

- **Průjem nebo zvracení**, které se nelepší (přetrvávající), protože tyto obtíže mohou snížit účinek léků, které užíváte.
- **Pocit na zvracení** (nauzea), **zvracení nebo bolest břicha**, protože toto mohou být známky zánětu slinivky břišní (pankreatitida). U některých pacientů užívajících přípravek Norvir se mohou vyvinout závažné problémy slinivky břišní. Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud se Vás toto upozornění týká.
- **Příznaky a infekce** – oznamte neprodleně svému lékaři. U některých pacientů s pokročilou HIV infekcí (AIDS), kteří začali užívat anti-HIV léčbu, se mohou objevit příznaky dříve prodělaných infekcí, ačkoli si nepamatují, že by tato onemocnění prodělali. Má se za to, že k tomu dochází v důsledku zlepšení imunitní odpovědi organismu, umožňující tělu zdolávat tyto infekce.
Kromě těchto oportunních infekcí se po zahájení užívání léčiv k potlačení infekce HIV u Vás mohou objevit také autoimunitní onemocnění (stav, kdy imunitní systém organismu napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou vyskytovat v období mnoha měsíců po zahájení léčby přípravkem. Pokud zaznamenáte některý z příznaků infekce nebo jiné příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, oznamte to svému lékaři co nejdříve, aby Vám vybral vhodnou léčbu.
- **Ztuhlost kloubů, pobolívání a bolest** (obzvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové obtíže, informujte svého lékaře, protože toto mohou být známky obtíží, při kterých dochází k poškození kostí (osteonekróza). U některých pacientů užívajících větší množství antiretrovirových léčiv se toto onemocnění může vyskytnout.
- **Bolest svalů, citlivost nebo slabost**, obzvláště v kombinaci s antiretrovirovou léčbou, včetně léčby inhibitory proteázy a nukleosidovými analogy. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové obtíže závažné (viz bod 4. **Možné nežádoucí účinky**).
- **Závratě, pocit točení, epizody omdlávání nebo nezvyklou srdeční frekvenci**. U některých pacientů užívajících přípravek Norvir může dojít ke změnám na elektrokardiogramu (EKG). Oznamte svému lékaři, pokud trpíte srdeční vadou nebo poruchou převodu vzruchů v srdci.
- Pokud máte jakékoli zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem, jak nejdříve budete moci.

Děti a dospívající

Přípravek Norvir není určen pro děti do 2 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Norvir

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s přípravkem Norvir. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Norvir“. Jsou také jiná léčiva, která mohou být užívána za zvláštních podmínek, jak je uvedeno níže.

Následující varování se týkají situací, kdy je přípravek Norvir užíván v plné dávce. Tato varování se však také mohou týkat situací, kdy je přípravek Norvir užíván k posílení účinku jiných léčiv.

Oznamte svému lékaři, pokud užíváte některé z níže uvedených léčiv, protože v tomto případě je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

- **Sildenafil nebo tadalafil** k léčbě impotence (erektilní dysfunkce).
- Je možné, že bude potřeba snížit dávku a/nebo frekvenci užívání těchto léčivých přípravků, aby se zabránilo poklesu krevního tlaku a prodloužení erekce. Přípravek Norvir nesmíte užívat společně se sildenafilem, pokud trpíte arteriální plicní hypertenzí (viz také bod 2 - **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat**). Oznamte svému lékaři, pokud používáte tadalafil k léčbě plicní hypertenze.
- **Kolchicin** (k léčbě dny), protože přípravek Norvir může zvýšit hladinu tohoto léčiva v krvi. Přípravek Norvir nesmíte užívat společně s kolchicinem, pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **„Neužívejte přípravek Norvir“** výše).
- **Digoxin** (k léčbě srdce). V době, kdy budete užívat současně digoxin a přípravek Norvir, Vám Váš lékař možná bude potřebovat upravit dávky digoxinu a také Vás bude sledovat, aby tak zabránil problémům se srdcem.
- **Hormonální antikoncepce** obsahující ethinylestradiol, protože přípravek Norvir může snížit účinnost těchto léčiv. Doporučuje se, aby partner raději používal kondom nebo zvolte jinou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud užíváte tento typ hormonální antikoncepce současně s přípravkem Norvir, může se u Vás vyskytnout také nepravidelné děložní krvácení.
- **Atorvastatin nebo rosuvastatin** (k léčbě vysokého cholesterolu), protože přípravek Norvir může snížit hladiny těchto látek v krvi. Informujte svého lékaře, než začnete některý z těchto léků ke snížení cholesterolu užívat s přípravkem Norvir (viz bod **„Neužívejte přípravek Norvir“** výše).
- **Steroidy** (např. dexamethason, flutikason propionát, prednisolon, triamcinolon), protože přípravek Norvir může zvyšovat hladiny těchto látek v krvi, což může vést k Cushingovu syndromu (vzniku „měsícovitého“ obličejce) a snižovat tvorbu hormonu kortizolu. Váš lékař bude patrně chtít snížit dávky steroidů nebo u Vás pečlivěji sledovat nežádoucí účinky.
- **Trazodon** (léčivo k léčbě deprese), neboť se při jeho současném užívání s přípravkem Norvir mohou objevit nechtěné účinky jako pocit na zvracení, závratě, snížení krevního tlaku a mdloby.
- **Rifampicin a sachinavir** (používané k léčbě tuberkulózy a také HIV), protože při jejich současném užívání s přípravkem Norvir může dojít k závažnému poškození jater.
- **Bosentan, riocigvát** (používaný k léčbě arteriální plicní hypertenze), protože přípravek Norvir může způsobit vzestup hladin tohoto léčiva v krvi.

Existují také další léčiva, jež se nemají s přípravkem Norvir kombinovat, neboť jejich účinky se mohou snížit či naopak zvýšit, jsou-li užívány společně. V některých případech bude Váš lékař muset provést specifická vyšetření, upravit dávkování nebo Vás pravidelně sledovat. Proto svého lékaře informujte, pokud užíváte jakýkoli lék, včetně léčiv, které jsou dostupné bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků, ale obzvláště důležité je zmínit následující léčiva:

- amfetamin nebo deriváty amfetaminu;
- antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin);
- léčiva k léčbě rakoviny (např. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristin, vinblastin);
- léčiva užívaná k léčbě nízkého počtu krevních destiček (např. fostamatinib);
- protisrážlivé přípravky (např. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin);
- antidepresiva (např. amitriptylin, desipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon);
- antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminika (např. loratadin, fexofenadin);
- antiretrovirová léčiva včetně HIV-proteázových inhibitorů (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir), nenukleosidových reverzních transkriptázových inhibitorů (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapin), a další (didanosin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- antituberkulotika (bedachilin a delamanid);
- antivirotika působící proti viru hepatitidy C (HCV), která se používají k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých (např. glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);

- léčiva k léčbě úzkosti, buspiron;
- léčiva k léčbě astmatu, theofylin, salmeterol;
- atovachon, léčivo používané k léčbě určitého druhu pneumonie a malárie;
- buprenorfin, léčivo používané k léčbě chronické bolesti;
- bupropion, léčivo používané k pomoci při odvykání kouření;
- léčiva k léčbě epilepsie (např. karbamazepin, valproát, lamotrigin, fenytoin);
- léčiva k léčbě srdce (např. disopyramid, mexiletin a antagonisté vápníkových kanálů jako amlodipin, diltiazem a nifedipin);
- léčiva k ovlivnění imunity (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus);
- levothyroxin (používaný k léčbě problémů se štítnou žlázou);
- morfin a morfinu podobná léčiva používaná k léčbě silné bolesti (např. methadon, fentanyl);
- prášky na spaní (např. alprazolam, zolpidem) a také midazolam podávaný injekčně;
- trankvilizéry (např. haloperidol, risperidon, thioridazin);
- kolchicin, přípravek k léčbě dny.

Existují léčiva, která nesmíte v žádném případě užívat zároveň s přípravkem Norvir. Tato léčiva jsou zmíněna výše, v bodě 2 – „Neužívejte přípravek Norvir“.

Užívání přípravku Norvir s jídlem a pitím

Přípravek Norvir tablety se užívá s jídlem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, je velmi důležité, abyste se poradila se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Existuje velké množství informací o užívání ritonaviru (léčivé látky přípravku Norvir) během těhotenství. Těhotné ženy obvykle užívaly ritonavir v nižší dávce (posilující dávka) současně s jinými proteázovými inhibitory po uplynutí prvních tří měsíců těhotenství. Ukázalo se, že přípravek Norvir nezvyšuje pravděpodobnost vzniku defektů u narozených dětí ve srovnání s běžnou populací.

U žen, které žijí s virem HIV, se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, porad'te se co nejdříve se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Norvir způsobuje závrať. Pokud cítíte, že na Vás takto působí, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Norvir obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Norvir užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Užívejte tento přípravek jednou nebo dvakrát denně s jídlem.

Je důležité, abyste tablety přípravku Norvir polykal(a) celé, bez kousání, pülání nebo drcení.

Doporučené dávky přípravku Norvir jsou následující:

- je-li přípravek Norvir užíván k posílení účinků některých jiných anti-HIV léčiv, pak obvyklá dávka pro dospělé je 1 až 2 tablety jednou či dvakrát denně. S podrobnějšími doporučeními pro dávkování, včetně těch pro děti, se seznamte v příbalových informacích těch anti-HIV léčiv, jež jsou v kombinaci s přípravkem Norvir užívána.
- pokud Vám Váš lékař předepíše plnou dávku, užívají dospělí nejprve dávku 3 tablety ráno a 3 tablety o 12 hodin později a tato dávka se postupně během 14 dní zvyšuje až do plné dávky 6 tablet dvakrát denně (celková dávka 1 200 mg denně). U dětí (2–12 let věku) se začíná dávkou nižší a zvyšuje se až do maximální dávky, určené pro jejich hmotnost.

Váš lékař s Vámi probere, jaké dávkování je pro Vás vhodné.

Přípravek Norvir se má užívat každý den ke kontrole Vaší HIV infekce, bez ohledu na to, jak dobře se cítíte. Pokud Vám nežádoucí účinky brání v užívání přípravku Norvir, oznamte to ihned svému lékaři. V případě výskytu průjmu nebo zvracení Vás bude Váš lékař častěji sledovat.

Vždy mějte po ruce dostatek přípravku Norvir, abyste nezůstal(a) bez léčby. Pokud cestujete nebo potřebujete zůstat v nemocnici, ujistěte se, že máte takové množství léku, které Vám stačí po dobu, než dostanete novou dávku léku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Norvir, než jste měl(a)

Pokud užijete příliš velké množství přípravku Norvir, můžete pociťovat ztuhlost, brnění nebo píchání a bodání. Jestliže zjistíte, že jste si vzal(a) více přípravku Norvir, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Norvir

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku léku, vezměte si ji co nejdříve. Pokud již téměř nastal čas k užití následující dávky, vezměte si jen tuto jednu. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Norvir

I když se cítíte lépe, nepřestávejte užívat přípravek Norvir, aniž byste to sdělil(a) svému lékaři. Tím, že budete přípravek Norvir užívat podle doporučení lékaře, s větší pravděpodobností oddálíte rozvoj rezistence na přípravek.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Norvir nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud je užíván v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivy, závisí nežádoucí účinky přípravku Norvir také na těchto lécích. Je proto velmi důležité, abyste si důkladně přečetl(a) příbalové informace připojené k těmto lécivům.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- | | |
|--|--|
| • bolest v horní nebo dolní části břicha | • pocity brnění nebo ztuhlost rukou, chodidel, v okolí rtů a úst |
| • zvracení | • pocit slabosti/únavy |
| • průjem (může být závažný) | • nepříjemná chuť v ústech |
| • pocit na zvracení | |

- návaly horka (zrudnutí), pocity horka
- bolest hlavy
- závratě
- bolest v krku
- kašel
- podráždění žaludku či porucha trávení
- poškození nervů, které může způsobit slabost nebo bolest
- svědění
- vyrážka
- bolest kloubů a zad

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- alergické reakce včetně kožních vyrážek (mohou být zarudlé, vystouplé, svědivé), závažné otoky kůže nebo jiných tkání
- nespavost (insomnie)
- úzkost
- zvýšení cholesterolu v krvi
- zvýšení triacylglycerolů (tuků) v krvi
- dna
- krvácení do žaludku
- zánět jater a zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- zvýšení močení
- snížená funkce ledvin
- záchvaty (křeče)
- nízké hodnoty krevních destiček
- žízeň (dehydratace)
- abnormálně silné menstruační krvácení
- zvýšený odchod střevních plynů konečníkem (plynatost)
- ztráta chuti k jídlu
- vřed v ústech
- bolest svalů
- horečka
- úbytek hmotnosti
- výsledky laboratorních testů: změny ve výsledcích krevních testů (jako biochemie a krevní obraz)
- zmatenost
- obtíže s udržením pozornosti
- mdloby
- rozmazané vidění
- otékání rukou a nohou (chodidel)
- vysoký krevní tlak
- nízký krevní tlak a pocity na omdlení při vstávání
- pocity chladu v rukou a nohou
- akné

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- srdeční příhoda (infarkt)
- selhání ledvin
- cukrovka

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- závažné nebo život ohrožující kožní reakce včetně puchýřů (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)
- závažné alergické reakce (anafylaxe)
- vysoké hladiny cukru v krvi

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- ledvinové kameny

Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne pocit na zvracení, zvracíte nebo máte bolest břicha, protože toto mohou být příznaky zánětu slinivky břišní. Také oznamte svému lékaři, pokud zaznamenáte tuhnutí kloubů, pobolívání a bolest (obzvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové obtíže, protože toto mohou být příznaky osteonekrózy. Viz také bod 2 – **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Norvir užívat.**

U pacientů s hemofilií typu A a B bylo popsáno zvýšené krvácení při užívání tohoto léku nebo jiného proteázového inhibitoru. Pokud by k tomu došlo u Vás, vyhledejte ihned pomoc Vašeho lékaře.

U pacientů užívajících přípravek Norvir byly hlášeny abnormální hodnoty funkčních jaterních testů, hepatitida (zánět jater) a vzácně žloutenka. Někteří nemocní měli ještě i jiné choroby nebo užívali

i jiné léky. U lidí s onemocněním jater nebo žloutenkou může dojít ke zhoršení těchto jaterních chorob.

Byly popsány případy bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti, obzvláště u pacientů, kteří užívali léky na snížení cholesterolu spolu s antiretrovirovými přípravky, včetně proteázových inhibitorů a nukleosidových analogů. Ve vzácných případech byly tyto svalové poruchy závažné (rhabdomyolýza). V případě nevysvětlitelné nebo přetrvávající bolesti svalů, citlivosti, slabosti nebo křečí přestaňte léky užívat, kontaktujte ihned svého lékaře nebo oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici.

Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud po užití přípravku Norvir zaznamenáte příznaky, svědčící pro alergickou reakci, jako je vyrážka, kopřivka nebo potíže s dýcháním.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, kontaktujte svého lékaře, lékárníka, oddělení lékařské pohotovostní služby v nejbližší nemocnici nebo v případě závažných obtíží vyhledejte ihned lékařskou pomoc.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Norvir uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Norvir nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakékoli změny zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Norvir obsahuje

- Léčivou látkou je ritonavirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ritonavirum 100 mg.
- Ostatními složkami přípravku jsou: kopovidon, sorbitan-laurát, hydrogenfosforečnan vápenatý, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát.
- Složky obalu tablety jsou: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, hyprolosa, mastek, koloidní bezvodý oxid křemičitý, polysorbát 80.

Jak přípravek Norvir vypadá a co obsahuje balení

Přípravek Norvir potahované tablety jsou bílé tablety s vyraženým kódem „NK“ na jedné straně.

Přípravek Norvir tablety je k dispozici ve třech velikostech balení:

- 1 lahvička s 30 tabletami
- 1 lahvička s 60 tabletami
- Vícenásobné balení skládající se ze 3 lahviček, každá obsahuje 30 potahovaných tablet (90 tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Norvir se dodává rovněž jako prášek pro perorální suspenzi obsahující ritonavirum 100 mg.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 22983201

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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 hf.
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

Abbott Laboratories BalticsAbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 Biofarmaceutvska 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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v {MM/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.