

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica praška za oralnu suspenziju sadrži 100 mg ritonavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bež/svijetlo žuti do žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ritonavir je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (odraslih i djece u dobi od 2 godine i starije).

4.2 Doziranje i način primjene

Ritonavir moraju davati liječnici iskusni u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim inhibitorima proteaza, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni inhibitor proteaza. Sljedeći su inhibitori proteaza virusa HIV-1 odobreni za primjenu u kombinaciji s ritonavikom kao farmakokinetičkim pojačivačem u navedenim dozama.

Odrasli

Amprenavir 600 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan.

Atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonavikom 100 mg jedanput na dan.

Fosamprenavir 700 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan.

Lopinavir u formulaciji s ritonavikom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ili 800 mg/200 mg.

Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji su prethodno primali antiretrovirusno liječenje. Započeti liječenje sakvinavikom 500 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan u prvih 7 dana, zatim sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusno liječenje.

Tipranavir 500 mg dva puta na dan s ritonavikom 200 mg dva puta na dan. Tipranavir s ritonavikom se ne bi smio primjenjivati kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni.

Darunavir 600 mg dva puta na dan s ritonavikom 100 mg dva puta na dan u bolesnika koji su već primali antiretrovirusnu terapiju (ART). Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonavikom 100 mg jedanput na dan može se primjenjivati kod nekih bolesnika koji su prethodno primali ART. Za više informacija o doziranju jedanput na dan kod bolesnika koji su prethodno primali ART treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.

Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonaviro 100 mg jedanput na dan bolesnicima koji još nisu primali ART.

Djeca i adolescenti

Ritonavir se preporučuje za djecu u dobi od 2 godine i stariju. Za ostale preporuke o doziranju pročitati informacije o lijeku za druge inhibitore proteaza odobrene za primjenu u kombinaciji s ritonaviro 100 mg jedanput na dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se ritonavir prvenstveno metabolizira u jetri, uz oprez se može davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom, ovisno o tome u kombinaciji s kojim se inhibitorom proteaza daje. No, s obzirom na to da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Za specifične informacije o doziranju bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SPC, engl. *Summary of Product Characteristics*) za određeni inhibitor proteaza s kojim se ritonavir daje.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3). Budući da nisu provedena ispitivanja farmakokinetike u bolesnika sa stabilnim teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stupanj C) bez dekompenzacije, nužan je oprez kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, jer se mogu povisiti razine istodobno primijenjenog inhibitora proteaza (IP). Specifične preporuke o primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ovise o inhibitoru proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje. Specifične informacije o doziranju toj populaciji bolesnika treba potražiti u sažetku opisa svojstva lijeka za IP s kojim se ritonavir daje.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Odrasli

Preporučena doza Norvir praška za oralnu suspenziju je 600 mg (šest vrećica) dva puta na dan kroz usta i mora se uzeti s hranom.

Podnošenje lijeka može se olakšati postupnim povećavanjem doze ritonavira na početku liječenja. Liječenje treba početi dozom od 300 mg (tri vrećice) dva puta na dan tijekom tri dana, a potom dozu tijekom razdoblja ne dužeg od 14 dana povećavati za po 100 mg (jedna vrećica) dva puta na dan sve do 600 mg dva puta na dan. Bolesnika se na dozi od 300 mg dva puta na dan ne smije ostaviti duže od tri dana.

Vidjeti dio Način primjene u nastavku i dio 6.6 za pojedinosti o pripremanju doza.

Djeca i adolescenti (u dobi od 2 godine i stariji)

Preporučena doza Norvir praška za oralnu suspenziju u djece je 350 mg/m² kroz usta dva puta na dan, a doza ne smije premašiti 600 mg dva puta na dan. Liječenje treba početi dozom lijeka Norvir od 250 mg/m² dvaput na dan i povećavati je u razmacima od 2 do 3 dana za po 50 mg/m².

Smjernice za doziranje Norvir praška za oralnu suspenziju kod pedijatrijskih bolesnika (pripremljenog kao 100 mg/10 ml)*†

Površina tijela (m ²)	Doziranje dva puta na dan		Doziranje dva puta na dan	
	250 mg/m ²	300 mg/m ²	350 mg/m ²	350 mg/m ²
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)	

*Kada se pomiješa s 9,4 ml tekućine, koncentracija suspenzije je 10 mg/ml.

†U nekim slučajevima su volumeni i/ili doze prilagođeni kako bi se osigurala preporučena konačna doza i volumen doziranja.

Površina tijela se može izračunati sljedećom formulom: $PT (m^2) = \sqrt{(\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}) / 3600}$

Kako bi se izračunao volumen koji se treba primijeniti (u ml) za površine tijela srednjih vrijednosti koje nisu sadržane u gornjoj tablici, površina tijela se treba pomnožiti s faktorom: 25 za dozu od 250 mg/m²; 30 za onu od 300 mg/m²; te s 35 za 350 mg/m².

Vidjeti dio Način primjene u nastavku i dio 6.6 za pojedinosti o pripremanju doza.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Farmakokinetički podaci pokazuju da ne treba prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Za sada nema podataka specifičnih za tu populaciju bolesnika te se ne mogu dati ni specifične preporuke o doziranju. Bubrežni klirens ritonavira je zanemarivo malen te se stoga ne očekuje smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Budući da se ritonavir velikim dijelom veže na proteine, nije vjerojatno da bi se u znatnijem opsegu mogao ukloniti hemodijalizom ni peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se primarno metabolizira u jetri te putem nje i uklanja. Farmakokinetički podaci upućuju na to da dozu ne treba prilagođavati bolesnicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2). Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Norvir u djece u dobi do 2 godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Norvir prašak za oralnu suspenziju se primjenjuje kroz usta, posut na mekanu hranu (umak od jabuke ili puding od vanilije) ili pomiješan s tekućinom (vodom, čokoladnim mlijekom ili pripravkom za dojenčad). Za pojedinosti o pripremanju i primjeni Norvir praška za oralnu suspenziju vidjeti dio 6.6. Svako miješanje koje se ne izvodi prema preporuci je odgovornost zdravstvenog radnika ili korisnika.

Norvir prašak za oralnu suspenziju se mora uzimati s hranom. Gorak okus u ustima nakon primjene Norvir praška za oralnu suspenziju se može ublažiti ako se odmah nakon primjene doze uzmu maslac od kikirikija, namaz od lješnjaka i čokolade ili sirup od crnog ribiza.

Propisana doza Norvir praška za oralnu suspenziju se može primijeniti putem cjevčice za hranjenje nakon što se pomiješa s vodom kako je navedeno u dijelu 6.6. Slijedite upute od cjevčice za hranjenje kako biste primijenili lijek.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Za kontraindikacije u slučajevima kada se ritonavir daje kao pojačivač farmakokinetike drugih inhibitora proteaza vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za IP koji se daje s ritonaviirom.

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač ni kao antiretrovirusni lijek bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je ritonavir snažan inhibitor biotransformacija posredovanih CYP3A i CYP2D6. U nastavku su navedeni lijekovi koji su kontraindicirani u kombinaciji s ritonaviirom i, ako drugačije nije navedeno, kontraindikacija se temelji na sposobnosti ritonavira da inhibira metabolizam lijeka s kojim se istodobno daje, zbog čega bi se povećala izloženost tom istodobno primijenjenom lijeku i povećao rizik od klinički značajnih nuspojava.

Utjecaj ritonavira na enzimsku aktivnost može ovisiti o dozi. Kontraindikacije za primjenu nekih lijekova mogu biti relevantnije ako se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek nego ako se daje kao farmakokinetički pojačivač (npr. s rifabutinom ili s vorikonazolom):

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Razlog
Razine istodobno primijenjenog lijeka se povisuju ili snižavaju		
Antagonisti α_1 -adrenoreceptora	Alfuzosin	Povećane koncentracije alfuzosina u plazmi, što može izazvati jaku hipotenziju (vidjeti dio 4.5).
Analgetici	Petidin, piroksikam, propoksifen	Povećane koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljne depresije dišnog sustava, hematoloških poremećaja i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antianginici	Ranolazin	Povećane koncentracije ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povećane koncentracije neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povećane koncentracije venetoklaksa u plazmi. Povećan rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja titracije doze (vidjeti dio 4.5).
Antiarritmici	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Povećane koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina u plazmi. Time se povećava rizik od aritmija i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povećane koncentracije fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi.

Antimikotici	Vorikonazol	Primjena ritonavira (400 mg dva puta na dan ili više) istodobno s vorikonazolom je kontraindicirana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola u plazmi i mogućeg izostanka njegova djelovanja (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povećane koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekovima.
Antimikobakterijski lijekovi	Rifabutin	Pri istodobnoj primjeni ritonavira (500 mg dva puta na dan) doziranog kao antiretrovirusnog lijeka i rifabutina povećavaju se serumske koncentracije rifabutina, a time i rizik od štetnih događaja, uključujući uveitis (vidjeti dio 4.4). Preporuke o primjeni ritonavira kada se dozira kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s rifabutinom navedene su u dijelu 4.5.
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povećane koncentracije lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Klozapin, pimoqid	Povećane koncentracije klozapina i pimozida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi, što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapiinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Derivati ergota	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povećane koncentracije derivata ergota u plazmi, što dovodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući spazam krvnih žila i ishemiju.
GI propulzivi	Cisaprid	Povećane koncentracije cisaprida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekom.
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reductaze	Lovastatin, simvastatin	Povećane koncentracije lovastatina i simvastatina u plazmi; time se povećava rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori PDE5	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

	Sildenafil	Kontraindiciran samo kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povećane koncentracije sildenafilu u plazmi. Time se povećava rizik od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Za istodobnu primjenu sildenafilu bolesnicima s erektilnom disfunkcijom vidjeti dio 4.4 i dio 4.5.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam	Povećane koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time se povećava rizik od ekstremne sedacije i depresije dišnog sustava izazvane tim lijekovima. (Za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5).
Snižava se razina lijeka koji sadržava ritonavir		
Biljni pripravci	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>), zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i slabijih kliničkih učinaka ritonavira (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ritonavir nije lijek za izlječenje infekcije virusom HIV-1 ni AIDS-a. Bolesnici koji primaju ritonavir ili koji drugi antiretrovirusni lijek mogu i dalje biti skloni pojavi različitih oportunističkih infekcija i drugih komplikacija koje prate infekciju virusom HIV-1.

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim IP, treba se potanko upoznati sa svim upozorenjima i mjerama opreza koje se odnose na taj IP te se stoga mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač

Bolesnici s kroničnim proljevom ili s malapsorpcijom

Pojavi li se proljev, preporučuje se osobito pažljivo praćenje. Razmjerno velika učestalost proljeva tijekom liječenja ritonavikom može smanjiti apsorpciju i djelotvornost ritonavira i drugih lijekova koji se istodobno daju (zbog slabije suradljivosti). Ozbiljno i ustrajno povraćanje i/ili proljev, povezani s primjenom ritonavira, mogu oslabiti i funkciju bubrega. Savjetuje se praćenje bubrezne funkcije u bolesnika u kojih je ona oslabljena.

Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaza bilo je prijava pojačanog krvarenja, uključujući spontane kožne hematome i hemartroze. Neki su bolesnici primili dodatan faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaza nije se prekidalo, ili je ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Uzročno-posljedična veza je potvrđena, premda mehanizam djelovanja nije jasan. Stoga bolesnike s hemofilijom treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za povećanje tjelesne težine nema čvrstih dokaza koji bi ga povezali s bilo kojim specifičnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date

su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Pankreatitis

Prisutnost pankreatitisa treba razmotriti ako se jave klinički simptomi (mučnina, povraćanje, bol u abdomenu) ili odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga (npr. povišena vrijednost serumske lipaze ili amilaze) koji upućuju na pankreatitis. Bolesnike u kojih se jave ti znaci ili simptomi treba obraditi, a ako se postavi dijagnoza pankreatitisa, liječenje lijekom Norvir treba obustaviti. (vidjeti dio 4.8).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*) može se javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. Te se reakcije obično javljaju unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Svaki simptom upale treba evaluirati i, ako je potrebno, liječiti.

Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u sklopu imunološke rekonstitucije; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja, koji može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja.

Bolest jetre

Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji primaju kombinirano antiretrovirusno liječenje izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za hepatitis B ili C, pročitati relevantne informacije o tim lijekovima.

U bolesnika s već prisutnom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, povećana je učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni prekid ili obustava liječenja.

Bolest bubrega

Budući da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti i dio 4.2).

Zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišene razine kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) zabilježeni su u kliničkoj praksi prilikom primjene tenofovirdizoproksilfumarata (DF) (vidjeti dio 4.8).

Medikacijske pogreške

Posebna se pozornost mora obratiti na točan izračun doze lijeka Norvir, propisivanje lijeka, davanje informacija pri izdavanju lijeka i upute o doziranju kako bi se minimalizirao rizik od medikacijskih pogrešaka i subdoziranja. Ovo je posebno važno kod dojenčadi i male djece.

Osteonekroza

Premda se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili onih na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Bolesnike treba upozoriti da potraže liječničku pomoć javi li se osjetljivost ili bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Produženje PR-intervala

Pokazalo se da ritonavir uzrokuje umjereno asimptomatsko produženje PR-intervala u nekih zdravih odraslih ispitanika. Bilo je rijetkih prijava atrioventrikularnog bloka 2. ili 3. stupnja u bolesnika sa

strukturnom bolešću srca u podlozi i u onih s već prisutnim poremećajima provodnog sustava ili u bolesnika koji su primali lijekove za koje se zna da produžuju PR-interval (npr. verapamil i atazanavir), a primali su ritonavir. Tim bolesnicima Norvir treba davati oprezno (vidjeti dio 5.1).

Interakcije s drugim lijekovima

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Niže navedena upozorenja i mjere opreza valja razmotriti kada se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek. Ta upozorenja i mjere opreza ne moraju vrijediti ako se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač u dozama od 100 mg i 200 mg. Kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, nužno je potanko se upoznati sa svim upozorenjima i mjerama opreza za određeni IP te se stoga mora pročitati dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka tog IP-a, da se vidi jesu li niže navedene informacije primjenjive.

Inhibitori PDE5

Poseban je oprez nužan pri propisivanju sildenafilila ili tadalafilila za liječenje erektilne disfunkcije bolesnicima koji primaju ritonavir. Pri primjeni ritonavira istodobno s tim lijekovima očekuje se značajan porast njihovih koncentracija što za posljedicu može imati nuspojave poput hipotenzije i produžene erekcije (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s ritonavirovom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom kontraindicirana je primjena sildenafilila istodobno s ritonavirovom (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina i lovastatina vrlo je ovisan o CYP3A te se stoga primjena ritonavira istodobno sa simvastatinom ili lovastatinom ne preporučuje zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rhabdomiolizu. Nužan je oprez, te treba razmotriti i smanjivanje doze ako se ritonavir daje istodobno s atorvastatinom, koji se u manjoj mjeri metabolizira putem CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o CYP3A, prijavljen je porast izloženosti rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavirovom. Mehanizam te interakcije nije jasan, možda je riječ o inhibiciji prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavirovom kao farmakokinetičkim pojačivačem ili antiretrovirusnim lijekom, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o CYP3A te se ne očekuje interakcija s ritonavirovom. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

Kolhicin

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i smrtonosne interakcije između lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Digoksin

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju digoksin, jer se pri istodobnoj primjeni ritonavira i digoksina očekuje porast razina digoksina. Povišene razine digoksina mogu se s vremenom sniziti (vidjeti dio 4.5).

Kada se ritonavir uvodi bolesnicima koji već uzimaju digoksin, dozu digoksina treba smanjiti na polovinu bolesnikove uobičajene doze, a bolesnike treba pratiti pažljivije nego inače nekoliko tjedana nakon početka istodobne primjene ritonavira i digoksina.

Kada se digoksin uvodi bolesnicima koji već uzimaju ritonavir, digoksin treba uvoditi postupnije nego inače. Razine digoksina treba tijekom tog razdoblja provjeravati češće nego inače, a dozu prilagođavati prema potrebi, ovisno o kliničkom i elektrokardiografskom nalazu te o razinama digoksina.

Etinilestradiol

Pri primjeni ritonavira u terapijskim ili malim dozama treba razmotriti korištenje mehaničkih i drugih nehormonskih metoda kontracepcije jer bi ritonavir vjerojatno oslabio djelovanje etinilestradiola i

promijenio profil uterinog krvarenja kada bi se uzimao istodobno s kontraceptivima koji sadržavaju estradiol.

Glukokortikoidi

Istodobna primjena ritonavira s flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 se ne preporučuje, osim ako moguća korist liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5).

Trazodon

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju trazodon. Trazodon je supstrat CYP3A4 i očekuje se da će istodobna primjena ritonavira povisiti razine trazodona. U ispitivanjima interakcija pri primjeni jednokratnih doza zdravim dobrovoljcima uočene su nuspojave poput mučnine, omaglice, hipotenzije i sinkope (vidjeti dio 4.5).

Rivaroksaban

Ne preporučuje se primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban zbog rizika od pojačanog krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Riocigvat

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti riocigvatu (vidjeti dio 4.5).

Vorapaksar

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti vorapaksaru (vidjeti dio 4.5).

Bedakilin

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povisiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga treba izbjegavati kombinaciju bedakilina i ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s ritonavijem potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Delamanid

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (ritonavijem) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Profil interakcija inhibitora HIV-proteaza, kada se daju istodobno s ritonavijem u malim dozama, ovisi o određenom inhibitoru proteaza koji se daje.

Za opis mehanizama i mogućih mehanizama koji doprinose profilu interakcija IP-a, vidjeti dio 4.5. Molimo također pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeni IP čija se farmakokinetika pospešuje.

Sakvinavir

Ritonavir se ne smije davati u dozama većima od 100 mg dva puta na dan. Pokazalo se da su veće doze povezane s povećanom učestalošću nuspojava. Pri primjeni ritonavira istodobno sa sakvinavijem javile su se teške nuspojave, poglavito dijabetička ketoacidoza i poremećaji jetre, osobito u bolesnika s već prisutnom bolešću jetre.

Sakvinavir/ritonavir ne smiju se davati istodobno s rifampicinom zbog rizika od teške hepatotoksičnosti (koja se očituje porastom vrijednosti jetrenih transaminaza) ako se ta tri lijeka daju istodobno (vidjeti dio 4.5).

Tipranavir

Kod istodobne primjene tipranavira s 200 mg ritonavira bilo je prijava slučajeva kliničkog hepatitisa i dekompenzacije jetre, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Poseban je nadzor nužan u bolesnika s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C jer je u njih povećan rizik od hepatotoksičnosti.

Ritonavir ne treba davati u dozama manjim od 200 mg dva puta na dan jer to može promijeniti profil djelotvornosti primijenjene kombinacije.

Fosamprenavir

Primjena fosamprenavira istodobno s ritonavikom u dozama većim od 100 mg dva puta na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil te kombinacije i stoga se ne preporučuje.

Atazanavir

Primjena atazanavira istodobno s ritonavikom u dozama većim od 100 mg jedanput na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) i stoga se ne preporučuje. Povećanje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan može se razmotriti samo ako se uz atazanavir i ritonavir istodobno daje i efavirenz. U tom je slučaju potrebno pažljivo kliničko praćenje. Za ostale detalje molimo pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za atazanavir.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir ima visok afinitet za nekoliko izoformi citokroma P450 (CYP) i može inhibirati oksidaciju ovim slijedom prema jačini: CYP3A4 > CYP2D6. Pri istodobnoj primjeni ritonavira s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A mogu se povećati plazmatske koncentracije drugog lijeka i time povećati ili produžiti njegovi terapijski, ali i neželjeni učinci. Pri istodobnoj primjeni s nekim lijekovima (npr. alprazolamom), inhibicijski učinak ritonavira na CYP3A4 može s vremenom oslabiti. Ritonavir ima i visok afinitet za P-glikoprotein i može ga inhibirati. Inhibicijski učinak ritonavira (sa ili bez drugih inhibitora proteaza) na P-gp može s vremenom oslabiti (npr. u slučaju digoksina i feksofenadina – vidjeti tablicu „Učinci ritonavira na lijekove koji nisu antiretroviroci“ u nastavku teksta). Ritonavir može inducirati glukuronidaciju i oksidaciju putem CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 i tako pojačati biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju tim putovima, zbog čega se može smanjiti sistemska izloženost tim lijekovima te time smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Važne informacije o interakcijama s drugim lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač nalaze se i u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni inhibitor proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje.

Lijekovi koji utječu na razine ritonavira

Serumske razine ritonavira mogu se sniziti pri njegovoj istodobnoj primjeni s biljnim pripravcima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*). To se događa zato što gospina trava inducira enzime koji metaboliziraju lijek. Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu ne smiju se koristiti u kombinaciji s ritonavikom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, njenu primjenu treba obustaviti i, ako je moguće, provjeriti broj kopija virusa. Nakon prekida uzimanja gospine trave, razine ritonavira mogu se povisiti pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu. Inducirajući učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prekida uzimanja gospine trave (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena nekih lijekova (npr. delavirdina, efavirenza, fenitoina i rifampicina) može utjecati na serumske razine ritonavira. Te su interakcije navedene u tablicama o interakcijama u nastavku.

Lijekovi na koje utječe primjena ritonavira

U tablicama niže navedene su interakcije ritonavira i inhibitora proteaza, antiretrovirotika koji nisu inhibitori proteaza, i lijekova koji nisu antiretroviroci. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

Interakcije lijekova – ritonavir s inhibitorima proteaza					
Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 svakih 12h	100 svakih 12h	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost amprenavira u dozi od 600 mg dva puta na dan s ritonavikom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za amprenavir.					
Atazanavir	300 svaka 24h	100 svaka 24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 puta	↑ 11 puta ↑ 3-7 puta
Ritonavir povisuje serumske razine atazanavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost atazanavira u dozi od 300 mg jedanput na dan s ritonavikom u dozi od 100 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika koji su već primali terapiju. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za atazanavir.					
Darunavir	600, jednokratno	100 svakih 12h	Darunavir	↑ 14 puta	
Ritonavir povisuje serumske razine darunavira zbog inhibicije CYP3A. Darunavir se mora davati s ritonavikom da bi se osigurao terapijski učinak. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s darunavikom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za darunavir.					
Fosamprenavir	700 svakih 12h	100 svakih 12h	Amprenavir	↑ 2,4 puta	↑ 11 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira (iz fosamprenavira) zbog inhibicije CYP3A4. Fosamprenavir se mora davati s ritonavikom da bi se osigurao terapijski učinak. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost fosamprenavira u dozi od 700 mg dva puta na dan s ritonavikom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s fosamprenavikom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za fosamprenavir.					
Indinavir	800 svakih 12h	100 svakih 12h	Indinavir ³	↑ 178%	NO
	400 svakih 12h	400 svakih 12h	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 72% ↔ ↔	NO ↑ 4 puta ↔
Ritonavir povisuje serumske razine indinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze za tu kombinaciju s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu još ustanovljene. Minimalni korisni učinak pospješenja farmakokinetike ritonavikom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan. U slučajevima istodobne primjene ritonavira (100 mg dva puta na dan) i indinavira (800 mg dva puta na dan) savjetuje se oprez zbog povećanog rizika od nefrolitijaze.					
Nelfinavir	1250 svakih 12h	100 svakih 12h	Nelfinavir	↑ 20 do 39%	NO
	750, jednokratno	500 svakih 12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	NO ↔
Ritonavir povisuje serumske razine nelfinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze za tu kombinaciju s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu još ustanovljene. Minimalni korisni učinak pospješenja farmakokinetike ritonavikom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan.					
Sakvinavir	1000 svakih 12h	100 svakih 12h	Sakvinavir ⁴	↑ 15 puta	↑ 5 puta
	400 svakih 12h	400 svakih 12h	Ritonavir Sakvinavir ⁴ Ritonavir	↔ ↑ 17 puta ↔	↔ NO ↔
Ritonavir povisuje serumske razine sakvinavira zbog inhibicije CYP3A4. Sakvinavir treba davati samo u kombinaciji s ritonavikom. Ritonavir 100 mg dva puta na dan sa sakvinavikom 1000 mg dva puta na dan osigurava sistemsku izloženost sakvinaviru tijekom 24 sata sličnu ili veću od one koja se postiže sakvinavikom u dozi od 1200 mg triput na dan bez ritonavira.					

U kliničkom ispitivanju interakcija rifampicina 600 mg jedanput na dan i sakvinavira 1000 mg s ritonaviro 100 mg dva puta na dan u zdravih dobrovoljaca uočena je teška hepatocelularna toksičnost s porastom vrijednosti transaminaza do >20 puta iznad gornje granice normale nakon 1-5 dana istodobne primjene. Zbog rizika od teške hepatotoksičnosti, kombinacija sakvinavir/ritonavir ne smije se davati zajedno s rifampicinom.

Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za sakvinavir.

Tipranavir	500 svakih 12h	200 svakih 12h	Tipranavir	↑ 11 puta	↑ 29 puta
			Ritonavir	↓ 40%	NO
Ritonavir povisuje serumske razine tipranavira zbog inhibicije CYP3A. Da bi se osigurao terapijski učinak, tipranavir se mora davati s malim dozama ritonavira. Tipranavir se ne smije koristiti s dozama ritonavira manjima od 200 mg dva puta na dan jer to može utjecati na djelotvornost kombinacije. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za tipranavir.					
NO: nije određivano.					
1. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 1200 mg amprenavira dva puta na dan, u monoterapiji.					
2. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 400 mg atazanavira jedanput na dan, u monoterapiji.					
3. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 800 mg indinavira triput na dan, u monoterapiji.					
4. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima sa 600 mg sakvinavira triput na dan, u monoterapiji.					

Interakcije lijekova – ritonavir s antiretroviroticima koji nisu inhibitori proteaza

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C _{min}
Didanozin	200 svakih 12h	600 svakih 12h 2 h kasnije	Didanozin	↓ 13%	↔
Budući da se preporučuje uzimanje ritonavira s hranom, a didanozin se mora uzimati na prazan želudac, između uzimanja dvaju lijekova treba načiniti razmak od 2,5 sata. Prilagodbe doze ne bi trebale biti potrebne.					
Delavirdin	400 svakih 8h	600 svakih 12h	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Na temelju usporedbe s povijesnim podacima, čini se da ritonavir ne utječe na farmakokinetiku delavirdina. Pri primjeni u kombinaciji s delavirdinom, možda će trebati razmotriti smanjenje doze ritonavira.					
Efavirenz	600 svaka 24h	500 svakih 12h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Zamijećena je veća učestalost nuspojava (npr. omaglica, mučnina, parestezija) i odstupanja laboratorijskih vrijednosti (porast vrijednosti jetrenih enzima) kada se efavirenz davao istodobno s ritonaviro 100 mg dva puta na dan kao antiretrovirusnim lijekom.					
Maravirok	100 svakih 12h	100 svakih 12h	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir povisuje serumske razine maraviroka zbog inhibicije CYP3A. Maravirok se može davati s ritonaviro 100 mg dva puta na dan, da se poveća izloženost maraviroku. Za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.					
Nevirapin	200 svakih 12h	600 svakih 12h	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Primjena ritonavira istodobno s nevirapinom ne uzrokuje klinički značajne promjene farmakokinetike ni nevirapina ni ritonavira.					
Raltegravir	400 jednokratno	100 svakih 12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Istodobna primjena ritonavira i raltegravira dovodi do blagog sniženja razina raltegravira.					
Zidovudin	200 svakih 8h	300 svakih 6h	Zidovudin	↓ 25%	NO
Ritonavir može inducirati glukuronidaciju zidovudina, što za posljedicu ima blago sniženje razina zidovudina. Prilagodbe doze ne bi trebale biti potrebne.					

NO: nije određivano
1. Zasniva se na usporedbi paralelnih skupina.

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
------------------------------	--	-------------------------	---	--

Antagonist alfa₁-adrenoreceptora

Alfuzosin Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije alfuzosina te je stoga **kontraindiciran** (vidjeti dio 4.3).

Derivati amfetamina

Amfetamin Ritonavir primijenjen kao antiretrovirusni lijek vjerojatno će inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija amfetamina i njegovih derivata. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).

Analgetici

Buprenorfin	16 svaka 24h	100 svakih 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidni metaboliti			↔	↔

Porast razina buprenorfina i njegovog djelatnog metabolita u plazmi nije uzrokovao klinički značajne farmakodinamičke promjene u populaciji bolesnika koji su podnosili opioide. Stoga nije nužno prilagođavanje doze ni buprenorfina ni ritonavira kada se ta dva lijeka daju istodobno. Kada se ritonavir daje u kombinaciji s drugim inhibitorom proteaza i buprenorfinom, specifične informacije o doziranju treba potražiti u SPC-u za drugi inhibitor proteaza.

Petidin, piroksikam, propoksifen Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena te je stoga **kontraindiciran** (vidjeti dio 4.3).

Fentanil Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije fentanila u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava (uključujući depresiju dišnog sustava) kada se fentanil daje istodobno s ritonavikom.

Metadon¹ 5, jednokratna doza 500 svakih 12h, ↓ 36% ↓ 38%
Zbog indukcije glukuronidacije, može biti potrebno povećati dozu metadona kada se daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Prilagodbu doze treba razmotriti ravnajući se bolesnikovim kliničkim odgovorom na primjenu metadona.

Morfin Razine morfina mogu se sniziti zbog indukcije glukuronidacije pri istodobnoj primjeni ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača.

Antianginici

Ranolazin Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom očekuje se povećanje koncentracija ranolazina. Istodobna primjena s ranolazinom je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).

Antiaritmici

Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina te je stoga je **kontraindiciran** (vidjeti dio 4.3).

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Digoksin	0,5 jednokratna i.v. doza	300 svakih 12h, 3 dana	↑ 86%	NO
	0,4 jednokratna oralna doza	200 svakih 12h, 13 dana	↑ 22%	↔
<p>Ta je interakcija možda posljedica promjene izbacivanja digoksina posredovanog P-glikoproteinom pod utjecajem ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Povišene razine digoksina uočene u bolesnika koji primaju ritonavir mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti (vidjeti dio 4.4).</p>				

Antiastringenti

Teofilin ¹	3 mg/kg svakih 8h	500 svakih 12h	↓ 43%	↓ 32%
<p>Zbog indukcije CYP1A2 može biti potrebno povećanje doze teofilina kada ga se daje istodobno s ritonavikom.</p>				

Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze

Afatinib	20 mg, jednokratna doza	200 svakih 12h/1h prije	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, jednokratna doza	200 svakih 12h/istodobna primjena	↑ 19%	↑ 4%
		200 svakih 12h/6h kasnije	↑ 11%	↑ 5%
<p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i>, BCRP) i akutne inhibicije P-gp-a uslijed djelovanja ritonavira. Opseg povećanja AUC-a i vrijednosti C_{max} ovisi o vremenu primjene ritonavira. Potrebno je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Norvir (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib). Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.</p>				
Abemaciclib	<p>Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.</p> <p>Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Norvir. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.</p>			
Apalutamid	<p>Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti ritonaviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Dodatno, serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može dovesti do potencijalnih ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj.</p> <p>Istodobna primjena ritonavira s apalutamidom se ne preporučuje.</p>			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Ceritinib				
	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Norvir. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin				
	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira, zbog čega se može povećati učestalost štetnih događaja.			
Enkorafenib				
	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.			
Fostamatinib				
	Istodobna primjena fostamatiniba s ritonavirovom može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.			
Ibrutinib				
	Serumske se koncentracije ibrutiniba mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti.			
Neratinib				
	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.			
	Istodobna primjena neratiniba i lijeka Norvir je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).			
Venetoklaks				
	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).			
	U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).			

Antikoagulansi

Rivaroksaban	10, jednokratna doza	600 svakih 12h	↑ 153%	↑ 55%
	Inhibicija CYP3A i P-gp-a je rezultirala povećanjem razina u plazmi te povećanjem farmakodinamičkog učinka rivaroksabana što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se ne preporučuje primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban.			
Vorapaksar				
	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A. Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Norvir se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Varfarin S-varfarin R-varfarin	5, jednokratna doza	400 svakih 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Zbog indukcije CYP1A2 i CYP2C9 snižavaju se razine R-varfarina, dok je na S-varfarin uočen tek slab farmakokinetički učinak pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. Zbog sniženih razina R-varfarina može oslabiti antikoagulacijski učinak te se stoga preporučuje praćenje koagulacijskih parametara kada se varfarin daje istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem.				

Antikonvulzivi

Karbamazepin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A4 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija karbamazepina u plazmi. Kada se karbamazepin daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira oksidaciju posredovanu enzimom CYP2C9 i glukuronidaciju, zbog čega se očekuje smanjenje koncentracije antikonvulziva u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje serumskih razina ili terapijskih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom. Fenitoin može sniziti razine ritonavira u serumu.			

Antidepresivi

Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek vjerojatno bi inhibirao CYP2D6 zbog čega se očekuje povećanje koncentracije imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina i sertralina. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).			
Dezipramin	100, jednokratna oralna doza	500 svakih 12h	↑ 145%	↑ 22%
AUC i C _{max} 2-hidroksi metabolita smanjili su se za 15% odnosno 67%. Preporučuje se smanjenje doze dezipramina kada se daje istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom.				
Trazodon	50, jednokratna doza	200 svakih 12h	↑ 2,4 puta	↑ 34%
Pri primjeni trazodona istodobno s ritonavikom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem zabilježena je povećana učestalost nuspojava povezanih s trazonom. Ako se trazodon daje istodobno s ritonavikom, tu kombinaciju treba davati oprezno, a trazodon treba početi davati u najmanjoj dozi te pratiti klinički odgovor i podnošljivost.				

Lijekovi za giht

Kolhicin	Očekuju se povećane koncentracije kolhicina pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre liječenih kolhicinom i ritonavikom (inhibicija CYP3A i P-gp-a) zabilježene su po život opasne i smrtonosne interakcije lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Vidjeti informacije o lijeku za kolhicin.			
----------	---	--	--	--

Antihistaminici

Astemizol, terfenadin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
-----------------------	--	--	--	--

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Feksofenadin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač može modificirati izbacivanje feksofenadina posredovano P-glikoproteinom, zbog čega će se povećati koncentracije feksofenadina. Povišene razine feksofenadina mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti.			
Loratadin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije loratadina u plazmi. Kada se loratadin daje istodobno s ritonaviro, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			

Antiinfektivi

Fusidatna kiselina	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije i fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Rifabutin ¹	150 na dan	500 svakih 12h	↑ 4 puta	↑ 2,5 puta
25- <i>O</i> -dezacetil metabolit rifabutina			↑ 38 puta	↑ 16 puta
	Zbog velikog porasta AUC-a rifabutina, primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača istodobno s rifabutinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pri primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača istodobno s određenim IP-ovima može biti indicirano smanjenje doze rifabutina na 150 mg triput na tjedan. Specifične preporuke treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za istodobno primijenjeni inhibitor proteaza. Valja voditi računa i o službenim preporukama za primjereno liječenje tuberkuloze u bolesnika s HIV infekcijom.			
Rifampicin	Premda rifampicin može inducirati metabolizam ritonavira, ograničeni podaci upućuju na to da je pri primjeni ritonavira u velikim dozama (600 mg dva puta na dan) istodobno s rifampicinom dodatni inducirajući učinak rifampicina (povrh učinka samog ritonavira) slab i vjerojatno ne utječe klinički značajno na razine ritonavira pri liječenju velikim dozama ritonavira. Učinak ritonavira na rifampicin nije poznat.			
Vorikonazol	200 svakih 12h	400 svakih 12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 svakih 12h	100 svakih 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka istodobno s vorikonazolom je kontraindicirana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola (vidjeti dio 4.3). Primjenu vorikonazola istodobno s ritonaviro doziranim kao farmakokinetičkim pojačivačem treba izbjegavati, osim ako procjena omjera korist/rizik za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.			
Atovakon	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira glukuronidaciju, zbog čega se očekuje da će smanjiti koncentracije atovakona u plazmi. Kada se atovakon daje istodobno s ritonaviro preporučuje se pažljivo praćenje njegovih serumskih razina ili terapijskih učinaka.			
Bedakilin	Ne postoji ispitivanje interakcija samo s ritonaviro. U ispitivanju interakcija pojedinačne doze bedakilina i višestrukih doza lopinavira/ritonavira, AUC bedakilina je bio povišen 22%. Ovo povišenje se vjerojatno događa zbog ritonavira i moguć je izraženiji učinak tijekom produljene primjene. Zbog rizika od štetnih događaja uzrokovanih bedakilinom, istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, istodobna primjena bedakilina s ritonaviro mora se provoditi uz oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Klaritromicin	500 svakih 12h	200 svakih 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH metabolit klaritromicina			↓ 100%	↓ 99%
Delamanid	<p>Zbog velike terapijske širine klaritromicina, bolesnicima s urednom funkcijom bubrega smanjenje doze ne bi trebalo biti potrebno. Klaritromicin u dozama većima od 1 g na dan ne treba davati istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ni kao farmakokinetičkim pojačivačem. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega valja razmotriti smanjivanje doze klaritromicina - bolesnicima s klirensom kreatinina od 30 do 60 ml/min dozu treba smanjiti za 50%, a onima s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min za 75%.</p> <p>Ne postoje ispitivanja interakcija samo s ritonavikom. U ispitivanju interakcija delamanida u dozi od 100 mg dva puta na dan i lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dva puta na dan tijekom 14 dana kod zdravih dobrovoljaca, izloženost metabolitu delamanida DM-6705 je bila povišena za 30%. Zbog rizika od produženja QTc intervala povezanog s metabolitom DM-6705, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).</p>			
Eritromicin, itrakonazol	<p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije eritromicina i itrakonazola u plazmi. Kada se eritromicin ili itrakonazol daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.</p>			
Ketokonazol	200 na dan	500 svakih 12h	↑ 3,4 puta	↑ 55%
Sulfametoksazol/trimetoprim ²	800/160, jednokratna doza	500 svakih 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
<p>Mijenjanje doze sulfametoksazola/trimetoprime ne bi trebalo biti nužno pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom.</p>				
Antipsihotici/neuroleptici				
Klozapin, pimozid	<p>Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije klozapina ili pimozida u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).</p>			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	<p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek vjerojatno bi inhibirao CYP2D6, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije haloperidola, risperidona i tioridazina. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.</p>			
Lurasidon	<p>Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona. Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>			
Kvetiapin	<p>Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina. Istodobna primjena lijeka Norvir i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati s kvetiapiinom povezanu toksičnost (vidjeti dio 4.3).</p>			
β2-agonist (dugodjelujući)				
Salmeterol	<p>Ritonavir inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje znatan porast koncentracija salmeterola u plazmi. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje.</p>			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Antagonisti kalcijevih kanala				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije antagonista kalcijevih kanala u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Antagonisti endotelinskih receptora				
Bosentan	Istodobna primjena bosentana i ritonavira može povećati maksimalne koncentracije bosentana u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}) i površinu ispod krivulje (AUC)			
Riocigvat	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Istodobna primjena riocigvata i lijeka Norvir se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).			
Derivati ergota				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije derivata ergota u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
GI propulziv				
Cisaprid	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije cisaprida u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Direktno djelujući antivirolici za liječenje HCV-a				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i>)). Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Norvir se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine alanin-aminotransferaze (ALT) koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.			
Inhibitori proteaze HCV-a				
Simeprevir	200 jedanput na dan	100 svakih 12h	↑ 7,2 puta	↑ 4,7 puta
Ritonavir inhibira CYP3A4 što dovodi do povećanja koncentracije simeprevira u plazmi. Istodobna primjena ritonavira i simeprevira se ne preporučuje.				

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Inhibitori reduktaze HMG Co-A				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Očekuje se da će se koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi, koji su izrazito ovisni o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A, poput lovastatina i simvastatina, znatno povećati pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Budući da povećane koncentracija lovastatina i simvastatina mogu u bolesnika izazvati sklonost k pojavi miopatija, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je manje ovisan o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o CYP3A, prijavljena je povećana izloženost rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom. Mehanizam te interakcije nije jasan, no možda je riječ o inhibiciji prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim mogućim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o CYP3A, te se ne očekuje njihova interakcija s ritonavikom. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin.			
Hormonski kontraceptivi				
Etinilestradiol	50 µg, jednokratna doza	500 svakih 12h	↓ 40%	↓ 32%
Zbog smanjenja koncentracija etinilestradiola valja razmotriti korištenje mehaničkih ili drugih nehormonskih metoda kontracepcije pri istodobnoj primjeni ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Ritonavir vjerojatno mijenja profil uterinoog krvarenja i smanjuje učinkovitost kontraceptiva koji sadržavaju estradiol (vidjeti dio 4.4).				
Imunosupresivi				
Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije ciklosporina, takrolimusa i everolimusa u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Lijekovi koji modificiraju lipide				
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida. Istodobna primjena lijeka Norvir i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti informacije o lijeku za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).			
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)				
Avanafil	50, jednokratna doza	600 svakih 12h	↑ 13 puta	↑ 2.4 puta
Istodobna primjena avanafila s ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)				
Sildenafil	100, jednokratna doza	500 svakih 12h	↑ 11 puta	↑ 4 puta

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Tadalafil	20, jednokratna doza	200 svakih 12h	↑ 124%	↔
	<p>Pri primjeni sildenafilila za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonaviirom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem nužan je oprez, a sildenafil se ni u kojem slučaju ne smije davati u dozama većima od 25 mg u 48 sati (vidjeti i dio 4.4). Istodobna primjena sildenafilila s ritonaviirom je kontraindicirana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonaviirom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem treba davati oprezno, u manjim dozama, ne većima od 10 mg tadalafila svaka 72 sata i uz pažljivije praćenje mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Kada se tadalafil primjenjuje istodobno s ritonaviirom kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, treba pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za tadalafil.</p>			
Vardenafil	5, jednokratna doza	600 svakih 12h	↑ 49 puta	↑ 13 puta
	Istodobna primjena vardenafila s ritonaviirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)			

Sedativi/hipnotici

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni i parenteralni midazolam	<p>Istodobno primijenjeni ritonaviirom vjerojatno bi povećao koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama i flurazepama u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Midazolam se opsežno metabolizira putem CYP3A4. Pri njegovoj primjeni istodobno s lijekom Norvir moguć je velik porast koncentracije tog benzodiazepina. Ispitivanje interakcija pri istodobnoj primjeni lijeka Norvir i benzodiazepina nije provedeno. Na temelju podataka o drugim inhibitorima CYP3A4, očekuje se da bi koncentracije midazolama u plazmi bile značajno veće pri njegovoj oralnoj primjeni. Stoga se Norvir ne smije davati istodobno s midazolamom koji se uzima oralno (vidjeti dio 4.3), a pri korištenju lijeka Norvir istodobno s midazolamom za parenteralnu primjenu nužan je oprez. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza upućuju na to da se razine midazolama u plazmi mogu povećati 3-4 puta. Ako se Norvir daje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba činiti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili u sličnim uvjetima u kojima je moguće pažljivo kliničko praćenje i pružanje primjerene skrbi u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Valja razmotriti prilagođavanje doze midazolama, posebno ako se daje više od jedne doze midazolama.</p>			
Triazolam	0,125, jednokratna doza	200, 4 doze	↑ > 20 puta	↑ 87%
	Istodobno primijenjeni ritonaviirom vjerojatno bi povisio koncentracije triazolama u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Petidin	50, jednokratna oralna doza	500 svakih 12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetidin			↑ 47%	↑ 87%
	Istodobna primjena petidina i ritonavira je kontraindicirana zbog povećanih koncentracija metabolita norpetidina, koji djeluje kao analgetik i kao stimulator središnjeg živčanog sustava (SŽS). Povećane koncentracije norpetidina mogu povećati rizik od učinaka na SŽS (npr. napadaja); vidjeti dio 4.3.			
Alprazolam	1, jednokratna doza	200 svakih 12h, 2 dana	↑ 2,5 puta	↔

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Buspiron		500 svakih 12h, 10 dana	↓ 12%	↓ 16%
<p>Metabolizam alprazolama bio je inhibiran nakon uvođenja ritonavira. Nakon primjene ritonavira tijekom 10 dana više nije bilo inhibicijskog učinka ritonavira. Ako se alprazolam daje istodobno s ritonavijem doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem, nužan je oprez tijekom prvih nekoliko dana, dok ne nastupi indukcija metabolizma alprazolama.</p> <p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija buspirona u plazmi. Kada se buspiron daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.</p>				

Sredstva za spavanje

Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
<p>Zolpidem i ritonavir mogu se davati istodobno, uz pažljivo praćenje zbog moguće pojave pretjeranih sedacijskih učinaka.</p>				

Sredstva za odvikavanje od pušenja

Bupropion	150	100 svakih 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 svakih 12h	↓ 66%	↓ 62%
<p>Bupropion se prvenstveno metabolizira putem CYP2B6. Pri istodobnoj primjeni bupropiona s višekratnim dozama ritonavira očekuje se smanjenje razina bupropiona. Smatra se da ti učinci odražavaju indukciju metabolizma bupropiona. No kako se pokazalo da ritonavir i inhibira aktivnost CYP2B6 <i>in vitro</i>, ne smije se premašiti preporučena doza bupropiona. Za razliku od dugotrajne primjene ritonavira, nije bilo značajne interakcije s bupropionom pri kratkotrajnoj primjeni ritonavira u malim dozama (200 mg dva puta na dan tijekom 2 dana), što upućuje na to da se koncentracije bupropiona možda počinju smanjivati nekoliko dana nakon uvođenja ritonavira.</p>				

Steroidi

Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon	<p>Sistemske učinke kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (u gornjem se ispitivanju pokazalo da su se razine kortizola u plazmi snizile za 86%), prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalni flutikazonpropionat; sličnih bi učinaka moglo biti i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, istodobna primjena ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača i tih glukokortikoida se ne preporučuje, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Valja razmotriti smanjivanje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Nadalje, u slučaju obustave glukokortikoida može se pokazati potrebnim progresivno smanjivanje doze tijekom dužeg razdoblja.</p>			
Deksametazon	<p>Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija deksametazona u plazmi. Kada se deksametazon daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.</p>			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjeno g lijeka
Prednizolon	20	200 svakih 12h	↑ 28%	↑ 9%
Kada se prednizolon daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava. AUC prednizolonova metabolita povećao se za 37% i 28% nakon 4 odnosno 14 dana primjene ritonavira.				
Nadomjesna terapija tireoidnog hormona				
Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina. U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja ritonavikom.			
NO: nije određivano				
1. Zasnivano na usporedbi paralelnih skupina.				
2. Sulfametoksazol se davao istodobno s trimetoprimom.				

Prijavljeni su srčani i neurološki događaji kada se ritonavir davao istodobno s dizopiramidom, meksiletinom ili nefazodonom. Mogućnost interakcija među tim lijekovima ne može se isključiti.

Osim gore navedenih interakcija, budući da se ritonavir u visokom stupnju veže na proteine, treba imati na umu i mogućnost pojačanih terapijskih i toksičnih učinaka zbog istiskivanja na proteine vezanih lijekova primijenjenih istodobno s ritonavikom.

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Važne informacije o interakcijama među lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač mogu se naći i u sažetku opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno primjenjuje.

Inhibitori protonske crpke i antagonisti H₂-receptora

Inhibitori protonske crpke i antagonisti H₂-receptora (npr. omeprazol i ranitidin) mogu smanjiti koncentracije istodobno primijenjenih inhibitora proteaza. Za specifične informacije o utjecaju istodobne primjene pripravaka koji smanjuju kiselost vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno daje. Na temelju ispitivanja interakcija inhibitora proteaza pospješeni ritonavikom (lopinavir/ritonavir, atazanavir), pri istodobnoj primjeni omeprazola ili ranitidina ne mijenja se značajno učinkovitost ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača, unatoč blagoj promjeni izloženosti (za oko 6%-18%).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ritonaviru je tijekom trudnoće bio izložen velik broj žena (6100 živorođene djece); od njih je 2800 živorođene djece bilo izloženo ritonaviru tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ti se podaci pretežno odnose na slučajeve u kojima se ritonavir davao u kombinaciji s drugim lijekom, ne u terapijskim dozama već u manjim dozama, kao pojačivač farmakokinetike drugih IP-ova. Prema tim podacima, stopa urođenih mana nije bila veća od one zabilježene u sustavima za praćenje urođenih mana u općoj populaciji. Podaci dobiveni u životinja pokazali su reproduksijsku toksičnost (vidjeti dio 5.3). Norvir se može primjenjivati tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Ritonavir ima nepoželjne interakcije s oralnim kontraceptivima. Stoga se za vrijeme liječenja treba koristiti drugom djelotvornom i pouzdanom metodom kontracepcije.

Dojenje

Ograničeni objavljeni podaci pokazuju da je ritonavir prisutan u majčinom mlijeku.

Nema informacija o učincima ritonavira na dojenčad niti o učincima lijeka na proizvodnju mlijeka. Zbog mogućnosti (1) prijenosa HIV-a (u HIV-negativne dojenčadi), (2) razvoja virusne rezistencije (u HIV-pozitivne dojenčadi) i (3) pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, žene koje žive s HIV-om ne smiju dojiti svoju djecu ako primaju Norvir.

Plodnost

Podaci o učinku ritonavira na plodnost u ljudi nisu dostupni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ritonavira na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Omaglica je poznata nuspojava o kojoj valja voditi računa pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Nuspojave povezane s primjenom ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača ovise o određenom istodobno primijenjenom IP-u. Za informacije o nuspojavama vidjeti SPC za određeni istodobno primijenjeni IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iz postmarketinškog praćenja kod odraslih bolesnika

Najčešće zabilježene nuspojave među bolesnicima koji su uzimali ritonavir sam ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima bili su poremećaji probavnog sustava (uključujući proljev, mučninu, povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena), neurološki poremećaji (uključujući paresteziju i oralnu paresteziju) i umor/astenija.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene prijavljene umjerene do teške nuspojave koje su moguće ili vjerojatno bile povezane s ritonavikom. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene padajućim slijedom prema njihovoj ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Događaji nepoznate učestalosti su oni prijavljeni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika		
Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Smanjeni broj leukocita, snižena vrijednost hemoglobina, smanjeni broj neutrofila, povećani broj eozinofila, trombocitopenija
	Manje često	Povećani broj neutrofila

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika		
Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost, uključujući urtikariju i edem lica.
	Rijetko	Anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, giht, edem i periferni edem, dehidracija (obično povezana sa simptomima u probavnom sustavu)
	Manje često	Dijabetes melitus
	Rijetko	Hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Disgeuzija, oralna i periferna parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija
	Često	Nesanica, anksioznost, konfuzija, poremećaj pažnje, sinkopa, napadaji
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid
Srčani poremećaji	Manje često	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija, hipotenzija uključujući ortostatsku hipotenziju, periferna hladnoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Faringitis, orofaringealna bol, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, mučnina, proljev (uključujući teški proljev s elektrolitskim disbalansom), povraćanje, dispepsija
	Često	Anoreksija, flatulencija, ulceracija usne šupljine, gastrointestinalno krvarenje, gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis (uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a), povišenje bilirubina u krvi (uključujući žuticu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pruritus, osip (uključujući eritematozni i makulopapularni)
	Često	Akne
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija i bol u leđima
	Često	Miozitis, rhabdomioliza, mialgija, miopatija/povišenje CK
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Povećano mokrenje, oštećenje bubrega (npr. oligurija, povišen kreatinin)
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega
	Nepoznato	Nefrolitijaza

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika		
Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Često	Umor uključujući asteniju, navale crvenila, osjećaj vrućine Vrućica, gubitak tjelesne težine
Pretrage	Često Manje često	Povišena vrijednost amilaze, snižene vrijednosti slobodnog i ukupnog tiroksina Povišena vrijednost glukoze, povišena vrijednost magnezija, povišena vrijednost alkalne fosfataze

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika koji su uzimali ritonavir, sam ili u kombinaciji s drugim antiretroviroticima, zabilježena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza više nego peterostruko iznad gornje granice normale, klinički hepatitis i žutica.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom može se na početku kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART) javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) su također zabilježeni; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja, koji može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali ritonavir uočena je pojava pankreatitisa, uključujući bolesnike koji su razvili hipertrigliceridemiju. Neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Bolesnici s uznapredovalom HIV bolesti mogu biti izloženi riziku od povišenja razine triglicerida i pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću i u bolesnika na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Učestalost te nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka Norvir u djece u dobi od dvije godine i starije je sličan onom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustva s predoziranjem ritonaviroom u ljudi su ograničena. Jedan je bolesnik u kliničkom ispitivanju uzimao 1500 mg ritonavira na dan tijekom dva dana i prijavio pojavu parestezije, koja je prošla nakon smanjivanja doze. Prijavljen je slučaj zatajenja bubrega s eozinofilijom.

Među znakove toksičnosti zamijećene u životinja (miševi i štakori) ubrajaju se smanjena aktivnost, ataksija, dispneja i tremori.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za predoziranje ritonaviroom. Liječenje predoziranja ritonaviroom treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Zbog karakteristika topivosti i mogućnosti transintestinalne eliminacije, predlaže se da liječenje predoziranja uključuje i ispiranje želuca te primjenu aktivnog ugljena. Budući da se ritonavir opsežno metabolizira u jetri i da se u visokom stupnju veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi značajnije pomogla u uklanjanju lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiviroci za sistemsku primjenu, inhibitori proteaza, ATK oznaka: J05AE03

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Pospješivanje farmakokinetike pomoću ritonavira zasniva se na njegovoj aktivnosti kao snažnog inhibitora metabolizma putem CYP3A. Stupanj pospješenja ovisi o metaboličkom putu istodobno primijenjenog inhibitora proteaza i o utjecaju istodobno primijenjenog inhibitora proteaza na metabolizam ritonavira. Maksimalna inhibicija metabolizma istodobno primijenjenog inhibitora proteaza općenito se postiže dozama ritonavira od 100 mg na dan do 200 mg dva puta na dan i ovisi o istodobno primijenjenom inhibitoru proteaza. Za dodatne informacije o utjecaju ritonavira na metabolizam istodobno primijenjenog inhibitora proteaza vidjeti dio 4.5 i pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući istodobno primijenjeni IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir je oralno djelatni peptidomimetički inhibitor aspartil-proteaza virusa HIV-1 i HIV-2. Inhibicijom HIV-proteaze taj enzim više ne može razgrađivati prekursor poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvaraju HIV-čestice nezrele morfologije, koje nisu sposobne pokretati nove cikluse infekcije. Ritonavir posjeduje selektivan afinitet za HIV-proteazu, a ima slabu sposobnost inhibicije ljudskih aspartil-proteaza.

Ritonavir je bio prvi inhibitor proteaza (odobren 1996.) čija je učinkovitost dokazana u ispitivanju s kliničkim mjerama ishoda. No, zahvaljujući tome što djeluje inhibicijski na metabolizam, ritonavir se u kliničkoj praksi pretežno koristi kao farmakokinetički pojačivač drugih inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.2).

Učinci na elektrokardiogram

U randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) kontroliranom, ukriženom ispitivanju u 45 zdravih odraslih osoba ocjenjivao se QTcF interval provođenjem 10 mjerenja tijekom 12 sati trećeg dana ispitivanja. Maksimalna razlika srednje vrijednosti (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti) QTcF intervala u odnosu na placebo iznosila je 5,5 (7,6) pri dozi ritonavira od 400 mg dva puta na dan. Izloženost ritonaviru 3. dana

ispitivanja u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one pri dozi od 600 mg ritonavira dva puta na dan. Ni u jednog ispitanika QTcF interval se nije produžio za više od ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost, niti je QTcF-interval premašivao potencijalno klinički značajni prag od 500 ms.

U ispitanika koji su primali ritonavir u istom je ispitivanju trećeg dana uočeno i umjereno produženje PR-interval. Srednje vrijednosti promjena PR-interval u odnosu na početne kretale su se u rasponu od 11,0 do 24,0 ms tijekom razdoblja od 12 sati nakon uzimanja doze. Maksimalni PR-interval iznosio je 252 ms i nije zabilježen nijedan srčani blok drugog ili trećeg stupnja (vidjeti dio 4.4).

Rezistencija

Izolati virusa HIV-1 rezistentni na ritonavir izdvojeni su *in vitro* i izolirani u bolesnika liječenih terapijskim dozama ritonavira.

Smanjenje antiretrovirusne aktivnosti ritonavira prvenstveno je povezano s mutacijama proteaze V82A/F/T/S i I84V. Nakupljanje drugih mutacija u genu za proteazu (uključujući položaje 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) također može doprinijeti rezistenciji na ritonavir. Općenito, s nakupljanjem mutacija povezanih s rezistencijom na ritonavir, zbog križne se rezistencije može smanjiti i osjetljivost na neke druge IP-ove. Specifične informacije o mutacijama gena za proteaze povezanih sa smanjenim odgovorom na određene inhibitore proteaza treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka ili službenim ažuriranim podacima za te lijekove.

Klinički podaci o farmakodinamici

Učinci ritonavira (samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege aktivnosti bolesti, poput broja CD4 stanica i virusne RNK, evaluirani su u nekoliko ispitivanja provedenih u bolesnika s HIV-1 infekcijama. U nastavku su navedeni rezultati najvažnijih ispitivanja.

Primjena u odraslih

Kontrolirano ispitivanje dovršeno 1996. godine, s ritonavikom kao dopunskim lijekom u liječenju bolesnika s HIV-1 infekcijama prethodno opsežno liječenima analogima nukleozida i s brojem CD4-stanica na početku ispitivanja $\leq 100/\mu\text{l}$, pokazalo je smanjenje stope smrtnosti i događaja kojima se definira AIDS. Srednja prosječna promjena razina HIV RNK nakon 16 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je $-0,79 \log_{10}$ (maksimalno srednje smanjenje: $1,29 \log_{10}$) u skupini liječenoj ritonavikom, u usporedbi s $-0,01 \log_{10}$ u kontrolnoj skupini. Najčešće korišteni nukleozidi u tom ispitivanju bili su zidovudin, stavudin, didanozin i zalcitabin.

U ispitivanju dovršenom 1996. godine, u bolesnika s manje uznapredovalom HIV-1 infekcijom (CD4: 200-500 stanica/ μl) bez prethodnog antiretrovirusnog liječenja, ritonavir u kombinaciji sa zidovudinom i ritonavir u monoterapiji smanjio je broj virusnih čestica u plazmi i povećao broj CD4 stanica. Srednja prosječna promjena razine HIV RNK nakon 48 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je $-0,88 \log_{10}$ u skupini liječenoj ritonavikom i $-0,66 \log_{10}$ u skupini koja je primala ritonavir + zidovudin, a $-0,42 \log_{10}$ u skupini koja je primala samo zidovudin.

Opravdanost daljnjeg liječenja ritonavikom valja procijeniti na temelju određivanja broja virusnih jedinica jer postoji mogućnost pojave rezistencije, kao što je opisano u dijelu 4.1.

Pedijatrijska primjena

U otvorenom ispitivanju dovršenom 1998. godine u HIV-om zaražene klinički stabilne djece, uočena je statistički značajna razlika ($P=0,03$) u razinama mjerljive RNK u korist trojne terapije (ritonavir, zidovudin i lamivudin) nakon 48 tjedana liječenja.

U ispitivanju dovršenom 2003. godine, 50 djece u dobi od 4 tjedna do 2 godine, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin, dobivala su ritonavir 350 ili 450 mg/m^2 svakih 12 sati istodobno sa zidovudinom 160 mg/m^2 svakih 8 sati i lamivudinom 4 mg/kg

svakih 12 sati. Analize populacije predviđene za liječenje (engl. intent-to-treat, ITT) pokazale su da se broj kopija HIV-1 RNK smanjio na $\leq 400/\text{ml}$ u 72% bolesnika nakon 16 tjedana, a u 36% bolesnika nakon 104 tjedna. Odgovor je bio sličan pri obje sheme doziranja i bez obzira na dob.

U ispitivanju dovršenom 2000. godine, 76 djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin ni stavudin, dobivalo je ritonavir 350 ili 450 mg/m^2 svakih 12 sati istodobno s lamivudinom i stavudinom. ITT analize pokazale su da se broj kopija HIV-1 RNK nakon 48 tjedana smanjio na $\leq 400/\text{ml}$ u 50% i 57% bolesnika koji su primali 350 odnosno 450 mg/m^2 ritonavira.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Budući da nema ritonavira za parenteralnu primjenu, stupanj apsorpcije ni apsolutna bioraspoloživost nisu određeni. Farmakokinetika ritonavira tijekom višekratnog doziranja ispitana je u odraslih dobrovoljaca zaraženih HIV-om koji nisu bili natašte. Akumulacija ritonavira nakon višekratnog doziranja bilo je malo slabija nego što se predviđalo na temelju podataka dobivenih jednokratnim doziranjem, zbog prividnog klirensa (Cl/F) ovisnog o vremenu i o dozi. Najniže koncentracije ritonavira s vremenom su se smanjivale, možda zbog indukcije enzima, no čini se da su se do kraja drugog tjedna stabilizirale. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) ostalo je nepromijenjeno i iznosilo je otprilike 4 sata uz dozu koja se povećavala. Bubrežni je klirens iznosio prosječno manje od 0,1 l/h i bio je razmjerno konstantan u cijelom rasponu doza.

Farmakokinetički pokazatelji praćeni pri različitim shemama doziranja ritonavira samog prikazani su u tablici niže.

	Shema doziranja ritonavira				
	100 mg jedanput na dan	100 dva puta na dan ¹	200 mg jedanput na dan	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
C_{max} (mikrogram/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (mikrogram/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ ili } 24}$ (mikrogram•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vrijednosti izražene kao geometrijske srednje vrijednosti. Napomena: u svim navedenim shemama doziranja ritonavir se uzimao nakon jela.

Učinak hrane na apsorpciju nakon oralne primjene

Primjena jednokratne doze od 100 mg ritonavir praška za oralnu suspenziju s umjereno masnim obrokom (617 kcal, 29% kalorija iz masti) je bila povezana sa srednjim smanjenjem AUC_{inf} vrijednosti od 23% i C_{max} vrijednosti od 39% u odnosu na primjenu natašte. Primjena s obrokom s visokim udjelom masti (917 kcal, 60% kalorija iz masti) je bila povezana sa srednjim smanjenjem AUC_{inf} vrijednosti od 32% i C_{max} vrijednosti od 49% u odnosu na primjenu natašte.

Distribucija

Prividni volumen distribucije (V_B/F) ritonavira je približno 20-40 l nakon jednokratne doze od 600 mg. Oko 98-99% ritonavira u ljudskoj plazmi veže se na proteine i to je vezanje nepromijenjeno u rasponu koncentracija od 1,0 do 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ritonavir se i na alfa1-kiseli glikoprotein (engl. *alpha*

I-acid glycoprotein, AAG) i na ljudski serumski albumin (engl. *human serum albumin*, HSA) veže s usporedivim afinitetom.

Ispitivanja distribucije ¹⁴C-obilježenog ritonavira po tkivima štakora pokazala su najviše koncentracije ritonavira u jetri, nadbubrežnim žlijezdama, gušterači, bubrezima i štitnjači. Omjer tkivo:plazma od oko 1, izmjeren u limfnim čvorovima štakora, upućuje na to da se ritonavir distribuira u limfna tkiva. Ritonavir minimalno prodire u mozak.

Biotransformacija

Zabilježeno je da se ritonavir opsežno metabolizira sustavom jetrenog citokroma P450, prvenstveno skupinom izoenzima CYP3A, a u manjem stupnju izoformom CYP2D6. Ispitivanja u životinja i pokusi *in vitro* s ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da se ritonavir metabolizira prvenstveno oksidativnim metabolizmom. U čovjeka su nađena četiri metabolita ritonavira. Glavni je metabolit onaj koji nastaje oksidacijom izopropiltiazola (M-2), s protuvirusnom aktivnošću sličnom onoj ishodišnog spoja. No AUC metabolita M-2 iznosio je oko 3% AUC-a ishodišnog spoja.

Pokazalo se da ritonavir u malim dozama snažno utječe na farmakokinetiku drugih inhibitora proteaza (i ostalih pripravaka koji se metaboliziraju putem CYP3A4), te da drugi inhibitori proteaza mogu utjecati na farmakokinetiku ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ispitivanja radionuklidom obilježenog ritonavira u ljudi pokazala su da se ritonavir eliminira prvenstveno putem hepatobilijarnog sustava; oko 86% radioaktivnosti nađeno je u fecesu, a smatra se da dio toga pripada neapsorbiranom ritonaviru. U tim se ispitivanjima uklanjanje putem bubrega nije pokazalo glavnim putem eliminacije ritonavira. To se podudaralo s nalazima dobivenim u ispitivanjima u pokusnih životinja.

Posebne populacije

Nisu uočene klinički značajne razlike u AUC-u ni C_{max} između muškaraca i žena. Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu bili statistički značajno povezani s tjelesnom težinom ni masom tijela bez masti. Izloženost ritonaviru iz plazme u bolesnika 50 – 70 godina starosti, pri primjeni 100 mg ritonavira u kombinaciji s lopinavirom, ili u većim dozama ali bez drugog inhibitora proteaza, slična je onoj u mlađih odraslih bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nakon višekratnog doziranja ritonavira zdravim dobrovoljcima (500 mg dva puta na dan) i ispitanicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (Child Pugh stupanj A i B, 400 mg dva puta na dan), izloženost dviju skupina ritonaviru nije se, nakon normalizacije doze, statistički značajno razlikovala.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu evaluirani u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. No budući da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuju se promjene ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

Pedijatrijski bolesnici

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u djece zaražene HIV-om starije od 2 godine, koja su primala doze u rasponu od 250 mg/m² dva puta na dan do 400 mg/m² dva puta na dan. Koncentracije ritonavira izmjerene nakon primjene doza od 350 do 400 mg/m² dva puta na dan pedijatrijskim bolesnicima bile su usporedive s onima izmjerenima u odraslih koji su uzimali 600 mg (oko 330 mg/m²) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da je klirens oralno primijenjenog ritonavira (CL/F/m²) bio oko 1,5 do 1,7 puta brži u pedijatrijskih bolesnika starijih od 2 godine negoli u odraslih ispitanika.

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u bolesnika zaraženih HIV-om mlađih od 2 godine, koji su primali doze u rasponu od 350 do 450 mg/m² dva puta

na dan. Koncentracije ritonavira u tom su ispitivanju bile vrlo varijabilne i nešto niže od onih izmjerenih u odraslih koji su primali 600 mg (oko 330 mg/m²) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da se klirens oralno primijenjenog ritonavira (CL/F/m²) smanjivao s dobi, te su medijani vrijednosti iznosili 9,0 l/h/m² u djece mlađe od 3 mjeseca, 7,8 l/h/m² u djece u dobi od 3 do 6 mjeseci, a 4,4 l/h/m² u djece u dobi od 6 do 24 mjeseca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti opetovanih doza u životinja pokazala su da su glavni ciljni organi jetra, mrežnica, štitnjača i bubrezi. Promjene u jetri uključivale su hepatocelularne, žučne i fagocitne elemente, a bile su praćene porastom vrijednosti jetrenih enzima. U svim ispitivanjima ritonavira u glodavaca, ali ne i u pasa, zamijećene su hiperplazija pigmentnog epitela mrežnice i degeneracija mrežnice. Ultrastrukturalna analiza upućuje na to da bi promjene na mrežnici mogle biti posljedica fosfolipidoze. No u kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza o lijekom induciranim promjenama na oku čovjeka. Sve promjene na štitnjači nestale su nakon obustave ritonavira. Klinička ispitivanja u ljudi nisu pokazala klinički značajne promjene nalaza funkcijskih pretraga štitnjače. U štakora su uočene promjene na bubrežima, uključujući degeneraciju bubrežnih kanalića, kroničnu upalu i proteinuriju, za koje se misli da ih se može pripisati spontanoj bolesti specifičnoj za određenu vrstu. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima nije bilo klinički značajnih bubrežnih poremećaja.

Razvojna toksičnost u štakora (embrioletalnost, smanjena tjelesna težina fetusa, odgođeno okoštavanje i visceralne promjene, uključujući odgođeno spuštavanje testisa) zamijećena je uglavnom pri dozama toksičnima za majku. Razvojna toksičnost u kunića (embrioletalnost, smanjena veličina legla i smanjena tjelesna težina fetusa) zamijećena je uglavnom pri dozama toksičnima za majku.

Ritonavir se nije pokazao mutagenim ni klastogenim kompletom testova *in vitro* i *in vivo*, uključujući Amesov bakterijski test povratnih mutacija sa *S. typhimurium* i *E. coli*, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i testove kromosomskih aberacija ljudskih limfocita.

Ispitivanja dugoročne kancerogenosti ritonavira u miševa i štakora pokazala su tumorogeni potencijal specifičan za te vrste, no smatra se da to nema nikakva značaja za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kopovidon
Sorbitanlaurat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

Nakon miješanja s hranom ili tekućinom kao što je opisano u dijelu 4.2: upotrijebiti unutar 2 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od polietilen/aluminij/polietilen tereftalatne folije. 30 vrećica u kutiji. Pakiranje sadrži čašu za miješanje i dvije kalibrirane dozirne štrcaljke za usta od 10 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za pojedinosti o pripremi i primjeni Norvir praška za oralnu suspenziju uputiti bolesnika ili njegovatelja da pogledaju dio 3. Upute o lijeku.

Primjena s hranom

- Sadržaj cijele vrećice treba istresti na manju količinu mekane hrane (npr. umak od jabuke ili puding od vanilije). Sva pomiješana mekana hrana se mora primijeniti unutar 2 sata.

Primjena s tekućinom

Sadržaj cijele vrećice se treba suspendirati u 9,4 ml tekućine (vode, čokoladnog mlijeka ili pripravka za dojenčad) čime se dobiva konačna koncentracija od 10 mg po ml. Bolesnik ili njegovatelj trebaju slijediti sljedeće upute:

- Dozirna štrcaljka za usta i čaša za miješanje moraju se oprati toplom vodom i sredstvom za pranje suđa, zatim isprati i pustiti da se osuše na zraku prije prve uporabe.
- Izvucite 9,4 ml tekućine uz pomoć priložene dozirne štrcaljke za usta, uklonite mjehuriće i ulijte tekućinu u čašu za miješanje. Svo mjerenje mora biti uz pomoć štrcaljke, u mililitrima.
- Uspite cijeli sadržaj 1 vrećice (100 mg) u čašu za miješanje.
- Zatvorite poklopac i dobro protresite tijekom najmanje 90 sekundi dok se sve grudice ne otope.
- Pustite otopinu da odstoji 10 minuta kako bi nestali mjehurići.
- Koristite priloženu dozirnu štrcaljku za usta kako biste izmjerili i primijenili propisani volumen u mililitrima (vidjeti dio 4.2). Provjerite da prije primjene doze nema mjehurića.
- Nakon što je prašak pomiješan, pripravljena suspenzija se mora primijeniti unutar 2 sata.
- Bacite sve što je ostalo u čaši za miješanje.
- Dozirna štrcaljka za usta i čaša za miješanje moraju se odmah nakon upotrebe oprati toplom vodom i sredstvom za pranje suđa.
- Ako se štrcaljka potrga ili ju postane teško koristiti, štrcaljka se treba baciti i koristiti nova.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/016/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna, s utisnutim "NK" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ritonavir je, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, indiciran za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (odraslih i djece u dobi od 2 godine i starije).

4.2 Doziranje i način primjene

Ritonavir moraju davati liječnici iskusni u liječenju HIV infekcije.

Ritonavir filmom obložene tablete primjenjuju se oralno i preporučuje se uzimanje s hranom (vidjeti dio 5.2).

Norvir filmom obložene tablete moraju se progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

Doziranje

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim inhibitorima proteaza, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj određeni inhibitor proteaza.

Sljedeći su inhibitori proteaza virusa HIV-1 odobreni za primjenu u kombinaciji s ritonaviirom kao farmakokinetičkim pojačivačem u navedenim dozama.

Odrasli

Amprenavir 600 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan

Atazanavir 300 mg jedanput na dan s ritonaviirom 100 mg jedanput na dan

Fosamprenavir 700 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan

Lopinavir u formulaciji s ritonaviirom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ili 800 mg/200 mg

Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji su prethodno primali antiretrovirusno liječenje. Započeti liječenje sakvinaviirom 500 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan u prvih 7 dana, zatim sakvinavir 1000 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan kod bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusno liječenje.

Tipranavir 500 mg dva puta na dan s ritonaviirom 200 mg dva puta na dan. Tipranavir s ritonaviirom se ne bi smio primjenjivati kod bolesnika koji nisu prethodno liječeni.

Darunavir 600 mg dva puta na dan s ritonaviirom 100 mg dva puta na dan u bolesnika koji su već primali antiretrovirusnu terapiju (ART). Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonaviirom 100 mg jedanput na dan može se primjenjivati kod nekih bolesnika koji su prethodno primali ART. Za više informacija o doziranju jedanput na dan kod bolesnika koji su prethodno primali ART treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.

Darunavir 800 mg jedanput na dan s ritonaviirom 100 mg jedanput na dan bolesnicima koji još nisu primali ART

Djeca i adolescenti

Ritonavir se preporučuje za djecu u dobi od 2 godine i stariju. Za ostale preporuke o doziranju pročitati informacije o lijeku za druge inhibitore proteaza odobrene za primjenu u kombinaciji s ritonaviirom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se ritonavir prvenstveno metabolizira u jetri, uz oprez se može davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom, ovisno o tome u kombinaciji s kojim se inhibitorom proteaza daje. No, s obzirom na to da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Za specifične informacije o doziranju bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka (SPC, engl. *Summary of Product Characteristics*) za određeni inhibitor proteaza s kojim se ritonavir daje.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3). Budući da nisu provedena ispitivanja farmakokinetike u bolesnika sa stabilnim teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stupanj C) bez dekompenzacije, nužan je oprez kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, jer se mogu povisiti razine istodobno primijenjenog inhibitora proteaza (IP). Specifične preporuke o primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ovise o inhibitoru proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje. Specifične informacije o doziranju toj populaciji bolesnika treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za IP s kojim se ritonavir daje.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Odrasli

Preporučena doza Norvir filmom obloženih tableta je 600 mg (šest tableta) dva puta na dan kroz usta (ukupno 1200 mg na dan).

Podnošenje lijeka može se olakšati postupnim povećavanjem doze ritonavira na početku liječenja. Liječenje treba početi dozom od 300 mg (tri tablete) dva puta na dan tijekom tri dana, a potom dozu tijekom razdoblja ne dužeg od 14 dana povećavati za po 100 mg (jedna tableta) dva puta na dan sve do 600 mg dva puta na dan. Bolesnika se na dozi od 300 mg dva puta na dan ne smije ostaviti duže od tri dana.

Djeca i adolescenti (u dobi od 2 godine i stariji)

Preporučena doza lijeka Norvir u djece je 350 mg/m² dva puta na dan kroz usta, a doza ne smije premašiti 600 mg dva puta na dan. Liječenje treba početi dozom lijeka Norvir od 250 mg/m² dvaput na dan i povećavati je u razmacima od 2 do 3 dana za po 50 mg/m² (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Norvir 100 mg prašak za oralnu suspenziju).

U starije se djece može pokazati prikladnim da se prašak za oralnu suspenziju nakon prelaska na dozu održavanja zamijeni tabletama.

Preračunavanje doze pri prelasku s praška za oralnu suspenziju na tablete u djece

Doza praška za oralnu suspenziju	Doza tableta
176 mg (17,6 ml) dva puta na dan	200 mg ujutro i 200 mg navečer
262,5 mg (26,4 ml) dva puta na dan	300 mg ujutro i 300 mg navečer
350 mg (35,0 ml) dva puta na dan	400 mg ujutro i 300 mg navečer
438 mg (43,8 ml) dva puta na dan	500 mg ujutro i 400 mg navečer
526 mg (52,6 ml) dva puta na dan	500 mg ujutro i 500 mg navečer

Norvir se ne preporučuje djeci mlađoj od 2 godine jer nema podataka o sigurnosti primjene ni o djelotvornosti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Farmakokinetički podaci pokazuju da ne treba prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Za sada nema podataka specifičnih za tu populaciju bolesnika te se ne mogu dati ni specifične preporuke o doziranju. Bubrežni klirens ritonavira je zanemarivo malen te se stoga ne očekuje smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Budući da se ritonavir velikim dijelom veže na proteine, nije vjerojatno da bi se u znatnijem opsegu mogao ukloniti hemodijalizom ni peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se primarno metabolizira u jetri te putem nje i uklanja. Farmakokinetički podaci upućuju na to da dozu ne treba prilagođavati bolesnicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2). Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Norvir u djece u dobi manjoj od 2 godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Za kontraindikacije u slučajevima kada se ritonavir daje kao pojačivač farmakokinetike drugih inhibitora proteaza vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za IP koji se daje s ritonaviirom.

Ritonavir se ne smije davati kao farmakokinetički pojačivač ni kao antiretrovirusni lijek bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je ritonavir snažan inhibitor biotransformacija posredovanih CYP3A i CYP2D6. U nastavku su navedeni lijekovi koji su kontraindicirani u kombinaciji s ritonaviirom i, ako drugačije nije navedeno, kontraindikacija se temelji na sposobnosti ritonavira da inhibira metabolizam lijeka s kojim se istodobno daje, zbog čega bi se povećala izloženost tom istodobno primijenjenom lijeku i povećao rizik od klinički značajnih nuspojava.

Utjecaj ritonavira na enzimsku aktivnost može ovisiti o dozi. Kontraindikacije za primjenu nekih lijekova mogu biti relevantnije ako se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek nego ako se daje kao farmakokinetički pojačivač (npr. s rifabutinom ili s vorikonazolom):

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Razlog
-------------------------	-----------------------------	---------------

Razine istodobno primijenjenog lijeka se povisuju ili snižavaju

Antagonisti α_1 -adrenoreceptora	Alfuzosin	Povećane koncentracije alfuzosina u plazmi, što može izazvati jaku hipotenziju (vidjeti dio 4.5).
Analgetici	Petidin, piroksikam, propoksifen	Povećane koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljne depresije dišnog sustava, hematoloških poremećaja i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antianginici	Ranolazin	Povećane koncentracije ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povećane koncentracije neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povećane koncentracije venetoklaksa u plazmi. Povećan rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja titracije doze (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Povećane koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina u plazmi. Time se povećava rizik od aritmija i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povećane koncentracije fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi.
Antimikotici	Vorikonazol	Primjena ritonavira (400 mg dva puta na dan ili više) istodobno s vorikonazolom je kontraindicirana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola u plazmi i mogućeg izostanka njegova djelovanja (vidjeti dio 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povećane koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekovima.
Lijekovi za giht	Kolhicin	Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antimikobakterijski lijekovi	Rifabutin	Pri istodobnoj primjeni ritonavira (500 mg dva puta na dan) doziranog kao antiretrovirusnog lijeka i rifabutina povećavaju se serumske koncentracije rifabutina, a time i rizik od nuspojava, uključujući uveitis (vidjeti dio 4.4). Preporuke o primjeni ritonavira kada se dozira kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s rifabutinom navedene su u dijelu 4.5.
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povećane koncentracije lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Klozapin, pimoizid	Povećane koncentracije klozapina i pimozida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i od drugih ozbiljnih nuspojava tih lijekova.
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi, što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapienom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

Derivati ergota	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povećane koncentracije derivata ergota u plazmi, što dovodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući spazam krvnih žila i ishemiju.
GI propulzivi	Cisaprid	Povećane koncentracije cisaprida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih tim lijekom.
Lijekovi koji modificiraju lipide		
Inhibitori HMG Co-A reductaze	Lovastatin, simvastatin	Povećane koncentracije lovastatina i simvastatina u plazmi; time se povećava rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor PDE5	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran samo kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povećane koncentracije sildenafilu u plazmi. Time se povećava rizik od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Za istodobnu primjenu sildenafilu bolesnicima s erektilnom disfunkcijom vidjeti dio 4.4 i dio 4.5.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam	Povećane koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time se povećava rizik od ekstremne sedacije i depresije dišnog sustava izazvane tim lijekovima. (Za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5).
Snižava se razina lijeka koji sadržava ritonavir		
Biljni pripravci	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu (<i>Hypericum perforatum</i>), zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i slabijih kliničkih učinaka ritonavira (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ritonavir nije lijek za izlječenje infekcije virusom HIV-1 ni AIDS-a. Bolesnici koji primaju ritonavir ili koji drugi antiretrovirusni lijek mogu i dalje biti skloni pojavi različitih oportunističkih infekcija i drugih komplikacija koje prate infekciju virusom HIV-1.

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji s drugim IP, treba se potanko upoznati sa svim upozorenjima i mjerama opreza koje se odnose na taj IP te se stoga mora pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za taj IP.

Bolesnici s kroničnim proljevom ili s malapsorpcijom

Pojavi li se proljev, preporučuje se osobito pažljivo praćenje. Razmjerno velika učestalost proljeva tijekom liječenja ritonavinom može smanjiti apsorpciju i djelotvornost ritonavira i drugih lijekova koji se istodobno daju (zbog slabije suradljivosti). Ozbiljno i ustrajno povraćanje i/ili proljev, povezani s primjenom ritonavira, mogu oslabiti i funkciju bubrega. Savjetuje se praćenje bubrežne funkcije u bolesnika u kojih je ona oslabljena.

Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaza bilo je prijava pojačanog krvarenja, uključujući spontane kožne hematome i hemartroze. Neki su bolesnici primili dodatan faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaza nije se prekidalo, ili je ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Uzročno-posljedična veza je potvrđena, premda mehanizam djelovanja nije jasan. Stoga bolesnike s hemofilijom treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za povećanje tjelesne težine nema čvrstih dokaza koji bi ga povezali s bilo kojim specifičnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Pankreatitis

Prisutnost pankreatitisa treba razmotriti ako se jave klinički simptomi (mučnina, povraćanje, bol u abdomenu) ili odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga (npr. povišena vrijednost serumske lipaze ili amilaze) koji upućuju na pankreatitis. Bolesnike u kojih se jave ti znaci ili simptomi treba obraditi, a ako se postavi dijagnoza pankreatitisa, liječenje lijekom Norvir treba obustaviti (vidjeti dio 4.8).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART, engl. *combination antiretroviral therapy*) može se javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. Te se reakcije obično javljaju unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*. Svaki simptom upale treba evaluirati i, ako je potrebno, liječiti.

Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u sklopu imunološke rekonstitucije; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja, koji može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja.

Bolest jetre

Ritonavir se ne smije davati bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji primaju kombinirano antiretrovirusno liječenje izloženi su većem riziku od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za hepatitis B ili C, pročitati relevantne informacije o tim lijekovima.

U bolesnika s već prisutnom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, povećana je učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te takve bolesnike treba pratiti u skladu sa standardnom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni prekid ili obustava liječenja.

Bolest bubrega

Budući da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti i dio 4.2).

Zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišene razine kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) zabilježeni su u kliničkoj praksi prilikom primjene tenofovirdizoproksilfumarata (DF) (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza

Premda se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili onih na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Bolesnike treba upozoriti da potraže liječničku pomoć javi li se osjetljivost ili bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Produženje PR-interval

Pokazalo se da ritonavir uzrokuje umjereno asimptomatsko produženje PR-interval

Interakcije s drugim lijekovima

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Niže navedena upozorenja i mjere opreza valja razmotriti kada se ritonavir daje kao antiretrovirusni lijek. Ta upozorenja i mjere opreza ne moraju vrijediti ako se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač u dozama od 100 mg i 200 mg. Kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač, nužno je potanko se upoznati sa svim upozorenjima i mjerama opreza za određeni IP te se stoga mora pročitati dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka tog IP-a, da se vidi jesu li niže navedene informacije primjenjive.

Inhibitori PDE5

Poseban je oprez nužan pri propisivanju sildenafil

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze simvastatina i lovastatina vrlo je ovisan o CYP3A te se stoga primjena ritonavira istodobno sa simvastatinom ili lovastatinom ne preporučuje zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući r

Kolhicin

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i smrtonosne interakcije između lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Digoksin

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju digoksin, jer se pri istodobnoj primjeni ritonavira i digoksina očekuje porast razina digoksina. Povišene razine digoksina mogu se s vremenom sniziti (vidjeti dio 4.5).

Kada se ritonavir uvodi bolesnicima koji već uzimaju digoksin, dozu digoksina treba smanjiti na polovinu bolesnikove uobičajene doze, a bolesnike treba pratiti pažljivije nego inače nekoliko tjedana nakon početka istodobne primjene ritonavira i digoksina.

Kada se digoksin uvodi bolesnicima koji već uzimaju ritonavir, digoksin treba uvoditi postupnije nego inače. Razine digoksina treba tijekom tog razdoblja provjeravati češće nego inače, a dozu prilagođavati prema potrebi, ovisno o kliničkom i elektrokardiografskom nalazu te o razinama digoksina.

Etinilestradiol

Pri primjeni ritonavira u terapijskim ili malim dozama treba razmotriti korištenje mehaničkih i drugih nehormonskih metoda kontracepcije jer bi ritonavir vjerojatno oslabio djelovanje etinilestradiola i promijenio profil uterineg krvarenja kada bi se uzimao istodobno s kontraceptivima koji sadržavaju estradiol.

Glukokortikoidi

Istodobna primjena ritonavira s flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 se ne preporučuje, osim ako moguća korist liječenja ne nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.5).

Trazodon

Poseban je oprez nužan pri propisivanju ritonavira bolesnicima koji uzimaju trazodon. Trazodon je supstrat CYP3A4 i očekuje se da će istodobna primjena ritonavira povisiti razine trazodona. U ispitivanjima interakcija pri primjeni jednokratnih doza zdravim dobrovoljcima uočene su nuspojave poput mučnine, omaglice, hipotenzije i sinkope (vidjeti dio 4.5).

Rivaroksaban

Ne preporučuje se primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban zbog rizika od pojačanog krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Riocigvat

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti riocigvatu (vidjeti dio 4.5).

Vorapaksar

Ne preporučuje se istodobna primjena ritonavira jer može doći do povećanja izloženosti vorapaksaru (vidjeti dio 4.5).

Bedakilin

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povisiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga treba izbjegavati kombinaciju bedakilina i ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s ritonavikom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Delamanid

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (ritonavikom) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Profil interakcija inhibitora HIV-proteaza, kada se daju istodobno s ritonavirovom u malim dozama, ovisi o određenom inhibitoru proteaza koji se daje.

Za opis mehanizama i mogućih mehanizama koji doprinose profilu interakcija IP-a, vidjeti dio 4.5. Molimo također pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeni IP čija se farmakokinetika pospješuje.

Sakvinavir

Ritonavir se ne smije davati u dozama većima od 100 mg dva puta na dan. Pokazalo se da su veće doze povezane s povećanom učestalošću nuspojava. Pri primjeni ritonavira istodobno sa sakvinavirom javile su se teške nuspojave, poglavito dijabetička ketoacidoza i poremećaji jetre, osobito u bolesnika s već prisutnom bolešću jetre.

Sakvinavir/ritonavir se ne smiju davati istodobno s rifampicinom zbog rizika od teške hepatotoksičnosti (koja se očituje porastom vrijednosti jetrenih transaminaza) ako se ta tri lijeka daju istodobno (vidjeti dio 4.5).

Tipranavir

Kod istodobne primjene tipranavira s 200 mg ritonavira bilo je prijava slučajeva kliničkog hepatitisa i dekompenzacije jetre, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Poseban je nadzor nužan u bolesnika s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C jer je u njih povećan rizik od hepatotoksičnosti.

Ritonavir ne treba davati u dozama manjim od 200 mg dva puta na dan jer to može promijeniti profil djelotvornosti primijenjene kombinacije.

Fosamprenavir

Primjena fosamprenavira istodobno s ritonavirovom u dozama većim od 100 mg dva puta na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil te kombinacije i stoga se ne preporučuje.

Atazanavir

Primjena atazanavira istodobno s ritonavirovom u dozama većim od 100 mg jedanput na dan nije klinički evaluirana. Primjena ritonavira u većim dozama može promijeniti sigurnosni profil atazanavira (učinci na srce, hiperbilirubinemija) i stoga se ne preporučuje. Povećanje doze ritonavira na 200 mg jedanput na dan može se razmotriti samo ako se uz atazanavir i ritonavir istodobno daje i efavirenz. U tom je slučaju potrebno pažljivo kliničko praćenje. Za ostale detalje molimo pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za atazanavir.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir ima visok afinitet za nekoliko izoformi citokroma P450 (CYP) i može inhibirati oksidaciju ovim slijedom prema jačini: CYP3A4 > CYP2D6. Pri istodobnoj primjeni ritonavira s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A mogu se povećati plazmatske koncentracije drugog lijeka i time povećati ili produžiti njegovi terapijski, ali i neželjeni učinci. Pri istodobnoj primjeni s nekim lijekovima (npr. alprazolamom), inhibicijski učinak ritonavira na CYP3A4 može s vremenom oslabiti. Ritonavir ima i visok afinitet za P-glikoprotein i može ga inhibirati. Inhibicijski učinak ritonavira (sa ili bez drugih inhibitora proteaza) na P-gp može s vremenom oslabiti (npr. u slučaju

digoksina i feksofenadina – vidjeti tablicu „Učinci ritonavira na lijekove koji nisu antiretroviroci“ u nastavku teksta). Ritonavir može inducirati glukuronidaciju i oksidaciju putem CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 i tako pojačati biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju tim putovima, zbog čega se može smanjiti sistemska izloženost tim lijekovima te time smanjiti ili skratiti njihov terapijski učinak.

Važne informacije o interakcijama s drugim lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač nalaze se i u sažetku opisa svojstava lijeka za određeni inhibitor proteaza u kombinaciji s kojim se ritonavir daje.

Lijekovi koji utječu na razine ritonavira

Serumske razine ritonavira mogu se sniziti pri njegovoj istodobnoj primjeni s biljnim pripravcima koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*). To se događa zato što gospina trava inducira enzime koji metaboliziraju lijek. Biljni pripravci koji sadržavaju gospinu travu ne smiju se koristiti u kombinaciji s ritonaviirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, njenu primjenu treba obustaviti i, ako je moguće, provjeriti broj kopija virusa. Nakon prekida uzimanja gospine trave, razine ritonavira mogu se povisiti pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu. Inducirajući učinak može potrajati najmanje 2 tjedna nakon prekida uzimanja gospine trave (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena nekih lijekova (npr. delavirdina, efavirenza, fenitoina i rifampicina) može utjecati na serumske razine ritonavira. Te su interakcije navedene u tablicama o interakcijama u nastavku.

Lijekovi na koje utječe primjena ritonavira

U tablicama niže navedene su interakcije ritonavira i inhibitora proteaza, antiretrovirotika koji nisu inhibitori proteaza, i lijekova koji nisu antiretroviroci. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

Interakcije lijekova – ritonavir s inhibitorima proteaza

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 svakih 12h	100 svakih 12h	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost amprenavira u dozi od 600 mg dva puta na dan s ritonaviirom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za amprenavir.					
Atazanavir	300 svaka 24h	100 svaka 24h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 puta	↑ 11 puta ↑ 3-7 puta
Ritonavir povisuje serumske razine atazanavira zbog inhibicije CYP3A4. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost atazanavira u dozi od 300 mg jedanput na dan s ritonaviirom u dozi od 100 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika koji su već primali terapiju. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za atazanavir.					
Darunavir	600, jednokratno	100 svakih 12h	Darunavir	↑ 14 puta	
Ritonavir povisuje serumske razine darunavira zbog inhibicije CYP3A. Darunavir se mora davati s ritonaviirom da bi se osigurao terapijski učinak. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s darunaviirom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za darunavir.					
Fosamprenavir	700 svakih 12h	100 svakih 12h	Amprenavir	↑ 2,4 puta	↑ 11 puta
Ritonavir povisuje serumske razine amprenavira (iz fosamprenavira) zbog inhibicije CYP3A4. Fosamprenavir se mora davati s ritonaviirom da bi se osigurao terapijski učinak. Klinička su ispitivanja potvrdila sigurnost i djelotvornost fosamprenavira u dozi od 700 mg dva puta na dan					

s ritonaviroom u dozi od 100 mg dva puta na dan. Ritonavir u dozama većima od 100 mg dva puta na dan nije ispitan u kombinaciji s fosamprenavirom. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za fosamprenavir.

Indinavir	800 svakih 12h	100 svakih 12h	Indinavir ³	↑ 178%	NO
	400 svakih 12h	400 svakih 12h	Ritonavir Indinavir ³	↑ 72% ↔	NO ↑ 4 puta
Ritonavir ↔ ↔					
Ritonavir povisuje serumske razine indinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze za tu kombinaciju s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu još ustanovljene. Minimalni korisni učinak pospješena farmakokinetike ritonaviroom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan. U slučajevima istodobne primjene ritonavira (100 mg dva puta na dan) i indinavira (800 mg dva puta na dan) savjetuje se oprez zbog povećanog rizika od nefrolitijaze.					
Nelfinavir	1250 svakih 12h	100 svakih 12h	Nelfinavir	↑ 20 do 39%	NO
	750, jednokratno	500 svakih 12h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔ ↔	NO
Ritonavir povisuje serumske razine nelfinavira zbog inhibicije CYP3A4. Odgovarajuće doze za tu kombinaciju s obzirom na sigurnost i djelotvornost nisu još ustanovljene. Minimalni korisni učinak pospješena farmakokinetike ritonaviroom postiže se njegovim dozama većim od 100 mg dva puta na dan.					
Sakvinavir	1000 svakih 12h	100 svakih 12h	Sakvinavir ⁴	↑ 15 puta	↑ 5 puta
	400 svakih 12h	400 svakih 12h	Ritonavir Sakvinavir ⁴	↔ ↑ 17 puta	↔ NO
Ritonavir ↔ ↔					
Ritonavir povisuje serumske razine sakvinavira zbog inhibicije CYP3A4. Sakvinavir treba davati samo u kombinaciji s ritonaviroom. Ritonavir 100 mg dva puta na dan sa sakvinavirom 1000 mg dva puta na dan osigurava sistemsku izloženost sakvinaviru tijekom 24 sata sličnu ili veću od one koja se postiže sakvinavirom u dozi od 1200 mg triput na dan bez ritonavira.					
U kliničkom ispitivanju interakcija rifampicina 600 mg jedanput na dan i sakvinavira 1000 mg s ritonaviroom 100 mg dva puta na dan u zdravih dobrovoljaca uočena je teška hepatocelularna toksičnost s porastom vrijednosti transaminaza do >20 puta iznad gornje granice normale nakon 1-5 dana istodobne primjene. Zbog rizika od teške hepatotoksičnosti, kombinacija sakvinavir/ritonavir ne smije se davati zajedno s rifampicinom.					
Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za sakvinavir.					
Tipranavir	500 svakih 12h	200 svakih 12h	Tipranavir	↑ 11 puta	↑ 29 puta
Ritonavir ↓ 40% NO					
Ritonavir povisuje serumske razine tipranavira zbog inhibicije CYP3A. Da bi se osigurao terapijski učinak, tipranavir se mora davati s malim dozama ritonavira. Tipranavir se ne smije koristiti s dozama ritonavira manjima od 200 mg dva puta na dan jer to može utjecati na djelotvornost kombinacije. Daljnje informacije liječnik treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za tipranavir.					
NO: nije određivano.					
1. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 1200 mg amprenavira dva puta na dan, u monoterapiji.					
2. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 400 mg atazanavira jedanput na dan, u monoterapiji.					
3. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima s 800 mg indinavira triput na dan, u monoterapiji.					
4. Zasniva se na usporedbi među ispitivanjima sa 600 mg sakvinavira triput na dan, u monoterapiji.					

Interakcije lijekova – ritonavir s antiretroviroticima koji nisu inhibitori proteaza

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Lijek koji se ispituje	AUC	C _{min}
Didanozin	200 svakih 12h	600 svakih 12h 2 h kasnije	Didanozin	↓ 13%	↔
Budući da se preporučuje uzimanje ritonavira s hranom, a didanozin se mora uzimati na prazan želudac, između uzimanja dvaju lijekova treba načiniti razmak od 2,5 sata. Prilagodbe doze ne bi trebale biti potrebne.					
Delavirdin	400 svakih 8h	600 svakih 12h	Delavirdin ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Na temelju usporedbe s povijesnim podacima, čini se da ritonavir ne utječe na farmakokinetiku delavirdina. Pri primjeni u kombinaciji s delavirdinom, možda će trebati razmotriti smanjenje doze ritonavira.					
Efavirenz	600 svaka 24h	500 svakih 12h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21% ↑ 17%	
Zamijećena je veća učestalost nuspojava (npr. omaglica, mučnina, parestezija) i odstupanja laboratorijskih vrijednosti (porast vrijednosti jetrenih enzima) kada se efavirenz davao istodobno s ritonavirovom kao antiretrovirusnim lijekom.					
Maravirok	100 svakih 12h	100 svakih 12h	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir povisuje serumske razine maraviroka zbog inhibicije CYP3A. Maravirok se može davati s ritonavirovom, da se poveća izloženost maraviroku. Za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.					
Nevirapin	200 svakih 12h	600 svakih 12h	Nevirapin Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Primjena ritonavira istodobno s nevirapinom ne uzrokuje klinički značajne promjene farmakokinetike ni nevirapina ni ritonavira.					
Raltegravir	400 jednokratno	100 svakih 12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Istodobna primjena ritonavira i raltegravira dovodi do blagog sniženja razina raltegravira.					
Zidovudin	200 svakih 8h	300 svakih 6h	Zidovudin	↓ 25%	NO
Ritonavir može inducirati glukuronidaciju zidovudina, što za posljedicu ima blago sniženje razina zidovudina. Prilagodbe doze ne bi trebale biti potrebne.					
NO: nije određivano. 1. Zasniva se na usporedbi paralelnih skupina.					

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Antagonist alfa₁-adrenoreceptora				
Alfuzosin			Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije alfuzosina te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).	
Derivati amfetamina				
Amfetamin			Ritonavir primijenjen kao antiretrovirusni lijek vjerojatno će inhibirati CYP2D6 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija amfetamina i njegovih derivata. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavirovom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).	

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Analgetici				
Buprenorfin	16 svaka 24h	100 svakih 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Glukuronidni metaboliti			↔	↔
Petidin, piroksikam, propoksifen	Porast razina buprenorfina i njegovog djelatnog metabolita u plazmi nije uzrokovao klinički značajne farmakodinamičke promjene u populaciji bolesnika koji su podnosili opioide. Stoga nije nužno prilagođavanje doze ni buprenorfina ni ritonavira kada se ta dva lijeka daju istodobno. Kada se ritonavir daje u kombinaciji s drugim inhibitorom proteaza i buprenorfinom, specifične informacije o doziranju treba potražiti u SPC-u za drugi inhibitor proteaza.			
Fentanil	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Metadon ¹	5, jednokratna doza	500 svakih 12h,	↓ 36%	↓ 38%
Morfin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje da će povećati koncentracije fentanila u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava (uključujući depresiju dišnog sustava) kada se fentanil daje istodobno s ritonavinom. Zbog indukcije glukuronidacije, može biti potrebno povećati dozu metadona kada se daje istodobno s ritonavinom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Prilagodbu doze treba razmotriti ravnajući se bolesnikovim kliničkim odgovorom na primjenu metadona. Razine morfina mogu se sniziti zbog indukcije glukuronidacije pri istodobnoj primjeni ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača.			
Antianginici				
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A ritonavinom očekuje se povećanje koncentracija ranolazina. Istodobna primjena s ranolazinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).			
Antiaritmici				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao plazmatske koncentracije amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i kinidina te je stoga je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Digoksin	0,5 jednokratna i.v. doza	300 svakih 12h, 3 dana	↑ 86%	NO
	0,4 jednokratna oralna doza	200 svakih 12h, 13 dana	↑ 22%	↔
	Ta je interakcija možda posljedica promjene izbacivanja digoksina posredovanog P-glikoproteinom pod utjecajem ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Povišene razine digoksina uočene u bolesnika koji primaju ritonavir mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti (vidjeti dio 4.4).			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Antiastmatici				
Teofilin ¹	3 mg/kg svakih 8h	500 svakih 12h	↓ 43%	↓ 32%
Zbog indukcije CYP1A2 može biti potrebno povećanje doze teofilina kada ga se daje istodobno s ritonavirovom.				
Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze				
Afatinib	20 mg, jednokratna doza 40 mg, jednokratna doza 40 mg, jednokratna doza	200 svakih 12h/1h prije 200 svakih 12h/ istodobna primjena 200 svakih 12h/6h kasnije	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i> , BCRP) i akutne inhibicije P-gp-a uslijed djelovanja ritonavira. Opseg povećanja AUC-a i vrijednosti C _{max} ovisi o vremenu primjene ritonavira. Potreban je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Norvir (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib). Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.				
Abemaciclib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.			
Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Norvir. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.				
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti ritonaviru i potencijalnog gubitka virološkog odgovora. Dodatno, serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može dovesti do potencijalnih ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj.			
Istodobna primjena ritonavira s apalutamidom se ne preporučuje.				
Ceritinib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Norvir. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.			
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira, zbog čega se može povećati učestalost nuspojava.			
Enkorafenib	Serumske se koncentracije mogu povećati pri istodobnoj primjeni ritonavira što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjenog lijeka
Fostamatinib	Istodobna primjena fostamatiniba s ritonavikom može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.			
Ibrutinib	Serumske se koncentracije ibrutiniba mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i ritonavira. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i ritonavir se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti.			
Neratinib	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4. Istodobna primjena neratiniba i lijeka Norvir je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).			
Venetoklaks	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).			
Antikoagulansi				
Rivaroksaban	10, jednokratna doza	600 svakih 12h	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaksar	Inhibicija CYP3A i P-gp-a je rezultirala povećanjem razina u plazmi te povećanjem farmakodinamičkog učinka rivaroksabana što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Stoga se ne preporučuje primjena ritonavira kod bolesnika koji uzimaju rivaroksaban. Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A. Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Norvir se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).			
Varfarin S-varfarin R-varfarin	5, jednokratna doza	400 svakih 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
Zbog indukcije CYP1A2 i CYP2C9 snižavaju se razine R-varfarina, dok je na S-varfarin uočen tek slab farmakokinetički učinak pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. Zbog sniženih razina R-varfarina može oslabiti antikoagulacijski učinak te se stoga preporučuje praćenje koagulacijskih parametara kada se varfarin daje istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem.				

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjenog lijeka
Antikonvulzivi				
Karbamazepin			Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inhibira CYP3A4 te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija karbamazepina u plazmi. Kada se karbamazepin daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.	
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin			Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira oksidaciju posredovanu enzimom CYP2C9 i glukuronidaciju, zbog čega se očekuje smanjenje koncentracije antikonvulziva u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje serumskih razina ili terapijskih učinaka kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom. Fenitoin može sniziti razine ritonavira u serumu.	
Antidepresivi				
Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin			Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek vjerojatno bi inhibirao CYP2D6 zbog čega se očekuje povećanje koncentracije imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina i sertralina. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom (vidjeti dio 4.4).	
Dezipramin	100, jednokratna oralna doza	500 svakih 12h	↑ 145%	↑ 22%
Trazodon	50, jednokratna doza	200 svakih 12h	↑ 2,4 puta	↑ 34%
			AUC i C_{max} 2-hidroksi metabolita smanjili su se za 15% odnosno 67%. Preporučuje se smanjenje doze dezipramina kada se daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom. Pri primjeni trazodona istodobno s ritonavikom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem zabilježena je povećana učestalost nuspojava povezanih s trazodonom. Ako se trazodon daje istodobno s ritonavikom, tu kombinaciju treba davati oprezno, a trazodon treba početi davati u najmanjoj dozi te pratiti klinički odgovor i podnošljivost.	
Lijekovi za giht				
Kolhicin			Očekuju se povećane koncentracije kolhicina pri istodobnoj primjeni s ritonavikom. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre liječenih kolhicinom i ritonavikom (inhibicija CYP3A i P-gp-a) zabilježene su po život opasne i smrtonosne interakcije lijekova (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Vidjeti informacije o lijeku za kolhicin.	
Antihistaminici				
Astemizol, terfenadin			Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).	
Feksofenadin			Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač može modificirati izbacivanje feksofenadina posredovano P-glikoproteinom, zbog čega će se povećati koncentracije feksofenadina. Povišene razine feksofenadina mogu se s vremenom, s razvojem indukcije, sniziti.	

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjenog lijeka
Loratadin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije loratadina u plazmi. Kada se loratadin daje istodobno s ritonavirovom, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Antiinfektivni				
Fusidatna kiselina	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije i fusidatne kiseline i ritonavira u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Rifabutin ¹	150 na dan	500 svakih 12h	↑ 4 puta	↑ 2,5 puta
25- <i>O</i> -dezacetil metabolit rifabutina			↑ 38 puta	↑ 16 puta
Rifampicin	Zbog velikog porasta AUC-a rifabutina, primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača istodobno s rifabutinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pri primjeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača istodobno s određenim IP-ovima može biti indicirano smanjenje doze rifabutina na 150 mg triput na tjedan. Specifične preporuke treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka za istodobno primijenjeni inhibitor proteaza. Valja voditi računa i o službenim preporukama za primjereno liječenje tuberkuloze u bolesnika s HIV infekcijom.			
	Premda rifampicin može inducirati metabolizam ritonavira, ograničeni podaci upućuju na to da je pri primjeni ritonavira u velikim dozama (600 mg dva puta na dan) istodobno s rifampicinom dodatni inducirajući učinak rifampicina (povrh učinka samog ritonavira) slab i vjerojatno ne utječe klinički značajno na razine ritonavira pri liječenju velikim dozama ritonavira. Učinak ritonavira na rifampicin nije poznat.			
Vorikonazol	200 svakih 12h	400 svakih 12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 svakih 12h	100 svakih 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Primjena ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka istodobno s vorikonazolom je kontraindicirana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola (vidjeti dio 4.3). Primjenu vorikonazola istodobno s ritonavirovom doziranim kao farmakokinetičkim pojačivačem treba izbjegavati, osim ako procjena omjera korist/rizik za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.			
Atovakon	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek ili kao farmakokinetički pojačivač inducira glukuronidaciju, zbog čega se očekuje da će smanjiti koncentracije atovakona u plazmi. Kada se atovakon daje istodobno s ritonavirovom preporučuje se pažljivo praćenje njegovih serumskih razina ili terapijskih učinaka.			
Bedakilin	Ne postoji ispitivanje interakcija samo s ritonavirovom. U ispitivanju interakcija pojedinačne doze bedakilina i višestrukih doza lopinavira/ritonavira, AUC bedakilina je bio povišen 22%. Ovo povišenje se vjerojatno događa zbog ritonavira i moguć je izraženiji učinak tijekom produljene primjene. Zbog rizika od štetnih događaja uzrokovanih bedakilinom, istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, istodobna primjena bedakilina s ritonavirovom mora se provoditi uz oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretrovirolici

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Klaritromicin	500 svakih 12h	200 svakih 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH metabolit klaritromicina			↓ 100%	↓ 99%
	Zbog velike terapijske širine klaritromicina, bolesnicima s urednom funkcijom bubrega smanjenje doze ne bi trebalo biti potrebno. Klaritromicin u dozama većima od 1 g na dan ne treba davati istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ni kao farmakokinetičkim pojačivačem. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega valja razmotriti smanjivanje doze klaritromicina - bolesnicima s klirensom kreatinina od 30 do 60 ml/min dozu treba smanjiti za 50%, a onima s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min za 75%.			
Delamanid	Ne postoje ispitivanja interakcija samo s ritonavikom. U ispitivanju interakcija delamanida u dozi od 100 mg dva puta na dan i lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dva puta na dan tijekom 14 dana kod zdravih dobrovoljaca, izloženost metabolitu delamanida DM-6705 je bila povišena za 30%. Zbog rizika od produženja QTc intervala povezanog s metabolitom DM-6705, ukoliko je nužna istodobna primjena delamanida i ritonavira, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).			
Eritromicin, itrakonazol	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije eritromicina i itrakonazola u plazmi. Kada se eritromicin ili itrakonazol daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Ketokonazol	200 na dan	500 svakih 12h	↑ 3,4 puta	↑ 55%
	Ritonavir inhibira metabolizam ketokonazola posredovan enzimom CYP3A. Zbog povećane učestalosti nuspojava povezanih s probavnim sustavom i jetrom valja razmotriti smanjivanje doze ketokonazola kada se daje istodobno s ritonavikom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem.			
Sulfametoksazol/trimetoprim ²	800/160, jednokratna doza	500 svakih 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Mijenjanje doze sulfametoksazola/trimetoprime ne bi trebalo biti nužno pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom.			

Antipsihotici/neuroleptici

Klozapin, pimozyd	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije klozapina ili pimozida u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek vjerojatno bi inhibirao CYP2D6, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije haloperidola, risperidona i tioridazina. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjenog lijeka
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona. Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).			
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija kvetiapina. Istodobna primjena lijeka Norvir i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati s kvetiapienom povezanu toksičnost (vidjeti dio 4.3).			
β2-agonist (dugodjelujući)				
Salmeterol	Ritonavir inhibira CYP3A4 te se stoga očekuje znatan porast koncentracija salmeterola u plazmi. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje.			
Antagonisti kalcijevih kanala				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije antagonista kalcijevih kanala u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
Antagonisti endotelinskih receptora				
Bosentan	Istodobna primjena bosentana i ritonavira može povećati maksimalne koncentracije bosentana u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}) i površinu ispod krivulje (AUC)			
Riocigvat	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A i P-gp. Istodobna primjena riocigvata i lijeka Norvir se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).			
Derivati ergota				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije derivata ergota u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
GI propulziv				
Cisaprid	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije cisaprida u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			
Direktno djelujući antiviroci za liječenje HCV-a				
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske se koncentracije mogu povećati zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i>)). Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Norvir se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine alanin-aminotransferaze (ALT) koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.			
Inhibitori proteaze HCV-a				
Simeprevir	200 jedanput na dan	100 svakih 12h	↑ 7,2 puta	↑ 4,7 puta

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C_{max} istodobno primijenjenog lijeka
Ritonavir inhibira CYP3A4 što dovodi do povećanja koncentracije simeprevira u plazmi. Istodobna primjena ritonavira i simeprevira se ne preporučuje.				

Inhibitori reduktaze HMG Co-A

Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Očekuje se da će se koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze u plazmi, koji su izrazito ovisni o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A, poput lovastatina i simvastatina, znatno povećati pri njihovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem. Budući da povećane koncentracija lovastatina i simvastatina mogu u bolesnika izazvati sklonost k pojavi miopatija, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s ritonavikom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je manje ovisan o metabolizmu posredovanom enzimima CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne ovisi o CYP3A, prijavljena je povećana izloženost rosuvastatinu pri njegovoj istodobnoj primjeni s ritonavikom. Mehanizam te interakcije nije jasan, no možda je riječ o inhibiciji prijenosnika. Kada se daju istodobno s ritonavikom doziranom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem, atorvastatin ili rosuvastatin treba davati u najmanjim mogućim dozama. Metabolizam pravastatina ni fluvastatina ne ovisi o CYP3A, te se ne očekuje njihova interakcija s ritonavikom. Ako je indicirano liječenje inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin.			
---	--	--	--	--

Hormonski kontraceptivi

Etinilestradiol	50 µg, jednokratna doza	500 svakih 12h	↓ 40%	↓ 32%
Zbog smanjenja koncentracija etinilestradiola valja razmotriti korištenje mehaničkih ili drugih nehormonskih metoda kontracepcije pri istodobnoj primjeni ritonavira kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Ritonavir vjerojatno mijenja profil uterinog krvarenja i smanjuje učinkovitost kontraceptiva koji sadržavaju estradiol (vidjeti dio 4.4).				

Imunosupresivi

Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A4, zbog čega se očekuje povećanje koncentracije ciklosporina, takrolimusa i everolimusa u plazmi. Kada se ti lijekovi daju istodobno s ritonavikom, preporučuje se pažljivo praćenje njihovih terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			
-------------------------------------	--	--	--	--

Lijekovi koji modificiraju lipide

Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida. Istodobna primjena lijeka Norvir i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti informacije o lijeku za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).			
-----------	--	--	--	--

Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)

Avanafil	50, jednokratna doza	600 svakih 12 h	↑ 13 puta	↑ 2.4 puta
----------	----------------------	-----------------	-----------	------------

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
	Istodobna primjena avanafila s ritonavirovom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)			
Sildenafil	100, jednokratna doza	500 svakih 12h	↑ 11 puta	↑ 4 puta
	Pri primjeni sildenafilila za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavirovom doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem nužan je oprez, a sildenafil se ni u kojem slučaju ne smije davati u dozama većima od 25 mg u 48 sati (vidjeti i dio 4.4). Istodobna primjena sildenafilila s ritonavirovom je kontraindicirana u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).			
Tadalafil	20, jednokratna doza	200 svakih 12h	↑ 124%	↔
	Tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije istodobno s ritonavirovom kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem treba davati oprezno, u manjim dozama, ne većima od 10 mg tadalafilila svaka 72 sata i uz pažljivije praćenje mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4).			
	Kada se tadalafil primjenjuje istodobno s ritonavirovom kod bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom, treba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za tadalafil.			
Vardenafil	5, jednokratna doza	600 svakih 12h	↑ 49 puta	↑ 13 puta
	Istodobna primjena vardenafila s ritonavirovom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)			

Sedativi/hipnotici

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni i parenteralni midazolam	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povećao koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama i flurazepama u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Midazolam se opsežno metabolizira putem CYP3A4. Pri njegovoj primjeni istodobno s lijekom Norvir moguć je velik porast koncentracije tog benzodiazepina. Ispitivanje interakcija pri istodobnoj primjeni lijeka Norvir i benzodiazepina nije provedeno. Na temelju podataka o drugim inhibitorima CYP3A4, očekuje se da bi koncentracije midazolama u plazmi bile značajno veće pri njegovoj oralnoj primjeni. Stoga se Norvir ne smije davati istodobno s midazolamom koji se uzima oralno (vidjeti dio 4.3), a pri korištenju lijeka Norvir istodobno s midazolamom za parenteralnu primjenu nužan je oprez. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaza upućuju na to da se razine midazolama u plazmi mogu povećati 3-4 puta. Ako se Norvir daje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba činiti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili u sličnim uvjetima u kojima je moguće pažljivo kliničko praćenje i pružanje primjerene skrbi u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Valja razmotriti prilagođavanje doze midazolama, posebno ako se daje više od jedne doze midazolama.			
Triazolam	0,125, jednokratna doza	200, 4 doze	↑ > 20 puta	↑ 87%
	Istodobno primijenjeni ritonavir vjerojatno bi povisio koncentracije triazolama u plazmi te je stoga kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).			

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Petidin	50, jednokratna oralna doza	500 svakih 12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetidin			↑ 47%	↑ 87%
Istodobna primjena petidina i ritonavira je kontraindicirana zbog povećanih koncentracija metabolita norpetidina, koji djeluje kao analgetik i kao stimulator središnjeg živčanog sustava (SŽS). Povećane koncentracije norpetidina mogu povećati rizik od učinaka na SŽS (npr. napadaja); vidjeti dio 4.3.				
Alprazolam	1, jednokratna doza	200 svakih 12h, 2 dana 500 svakih 12h, 10 dana	↑ 2,5 puta ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Metabolizam alprazolama bio je inhibiran nakon uvođenja ritonavira. Nakon primjene ritonavira tijekom 10 dana više nije bilo inhibicijskog učinka ritonavira. Ako se alprazolam daje istodobno s ritonavijem doziranim kao antiretrovirusnim lijekom ili kao farmakokinetičkim pojačivačem, nužan je oprez tijekom prvih nekoliko dana, dok ne nastupi indukcija metabolizma alprazolama.				
Buspiron	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija buspirona u plazmi. Kada se buspiron daje istodobno s ritonavijem preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.			

Sredstva za spavanje

Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem i ritonavir mogu se davati istodobno, uz pažljivo praćenje zbog moguće pojave pretjeranih sedacijskih učinaka.				

Sredstva za odvikavanje od pušenja

Bupropion	150	100 svakih 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 svakih 12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion se prvenstveno metabolizira putem CYP2B6. Pri istodobnoj primjeni bupropiona s višekratnim dozama ritonavira očekuje se smanjenje razina bupropiona. Smatra se da ti učinci odražavaju indukciju metabolizma bupropiona. No kako se pokazalo da ritonavir i inhibira aktivnost CYP2B6 <i>in vitro</i> , ne smije se premašiti preporučena doza bupropiona. Za razliku od dugotrajne primjene ritonavira, nije bilo značajne interakcije s bupropionom pri kratkotrajnoj primjeni ritonavira u malim dozama (200 mg dva puta na dan tijekom 2 dana), što upućuje na to da se koncentracije bupropiona možda počinju smanjivati nekoliko dana nakon uvođenja ritonavira.				

Steroidi

Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budezonid, triamcinolon	Sistemske učinke kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežnih žlijezda (u gornjem se ispitivanju pokazalo da su se razine kortizola u plazmi snizile za 86%), prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalni flutikazonpropionat; sličnih bi učinaka moglo biti i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A, npr. pri primjeni budezonida i triamcinolona. Slijedom toga, istodobna			
---	---	--	--	--

Učinci ritonavira na istodobno primijenjene lijekove koji nisu antiretroviroci

Istodobno primijenjeni lijek	Doza istodobno primijenjenog lijeka (mg)	Doza lijeka NORVIR (mg)	Utjecaj na AUC istodobno primijenjenog lijeka	Utjecaj na C _{max} istodobno primijenjenog lijeka
Deksametazon				
Prednizolon	20	200 svakih 12h	↑ 28%	↑ 9%

primjena ritonavira doziranog kao antiretrovirusnog lijeka ili kao farmakokinetičkog pojačivača i tih glukokortikoida se ne preporučuje, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Valja razmotriti smanjivanje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Nadalje, u slučaju obustave glukokortikoida može se pokazati potrebnim progresivno smanjivanje doze tijekom dužeg razdoblja.

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lijek inhibira CYP3A te se zbog toga može očekivati povećanje koncentracija deksametazona u plazmi. Kada se deksametazon daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava.

Kada se prednizolon daje istodobno s ritonavikom preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i mogućih nuspojava. AUC prednizolonova metabolita povećao se za 37% i 28% nakon 4 odnosno 14 dana primjene ritonavira.

Nadomjesna terapija tireoidnog hormona

Levotiroksin	<p>Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina. U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja ritonavikom.</p> <p>NO: nije određivano.</p> <p>1. Zasnovano na usporedbi paralelnih skupina. 2. Sulfametoksazol se davao istodobno s trimetoprimom.</p>			
--------------	---	--	--	--

Prijavljeni su srčani i neurološki događaji kada se ritonavir davao istodobno s dizopiramidom, meksiletinom ili nefazodonom. Mogućnost interakcija među tim lijekovima ne može se isključiti.

Osim gore navedenih interakcija, budući da se ritonavir u visokom stupnju veže na proteine, treba imati na umu i mogućnost pojačanih terapijskih i toksičnih učinaka zbog istiskivanja na proteine vezanih lijekova primijenjenih istodobno s ritonavikom.

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Važne informacije o interakcijama među lijekovima kada se ritonavir daje kao farmakokinetički pojačivač mogu se naći i u sažetku opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno primjenjuje.

Inhibitori protonske crpke i antagonisti H₂-receptora

Inhibitori protonske crpke i antagonisti H₂-receptora (npr. omeprazol i ranitidin) mogu smanjiti koncentracije istodobno primijenjenih inhibitora proteaza. Za specifične informacije o utjecaju istodobne primjene pripravaka koji smanjuju kiselost vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za inhibitor proteaze koji se istodobno daje. Na temelju ispitivanja interakcija inhibitora proteaza pospješanih ritonavikom (lopinavir/ritonavir, atazanavir), pri istodobnoj primjeni omeprazola ili ranitidina ne mijenja se značajno učinkovitost ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača, unatoč blagoj promjeni izloženosti (za oko 6%-18%).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ritonaviru je tijekom trudnoće bio izložen velik broj žena (6100 živorođene djece); od njih je 2800 živorođene djece bilo izloženo ritonaviru tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ti se podaci pretežno odnose na slučajeve u kojima se ritonavir davao u kombinaciji s drugim lijekom, ne u terapijskim dozama već u manjim dozama, kao pojačivač farmakokinetike drugih IP-ova. Prema tim podacima, stopa urođenih mana nije bila veća od one zabilježene u sustavima za praćenje urođenih mana u općoj populaciji. Podaci dobiveni u životinja pokazali su reprodukciju toksičnost (vidjeti dio 5.3). Norvir se može primjenjivati tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Ritonavir ima nepoželjne interakcije s oralnim kontraceptivima. Stoga se za vrijeme liječenja treba koristiti drugom djelotvornom i pouzdanom metodom kontracepcije.

Dojenje

Ograničeni objavljeni podaci pokazuju da je ritonavir prisutan u majčinom mlijeku.

Nema informacija o učincima ritonavira na dojenčad niti o učincima lijeka na proizvodnju mlijeka. Zbog mogućnosti (1) prijenosa HIV-a (u HIV-negativne dojenčadi), (2) razvoja virusne rezistencije (u HIV-pozitivne dojenčadi) i (3) pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, žene koje žive s HIV-om ne smiju dobiti svoju djecu ako primaju Norvir.

Plodnost

Podaci o učinku ritonavira na plodnost u ljudi nisu dostupni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ritonavira na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Omaglica je poznata nuspojava o kojoj valja voditi računa pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Nuspojave povezane s primjenom ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača ovise o određenom istodobno primijenjenom IP-u. Za informacije o nuspojavama vidjeti SPC za određeni istodobno primijenjeni IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iz postmarketinškog praćenja kod odraslih bolesnika

Najčešće zabilježene nuspojave među bolesnicima koji su uzimali ritonavir sam ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima bili su poremećaji probavnog sustava (uključujući proljev, mučninu, povraćanje, bol u gornjem i donjem dijelu abdomena), neurološki poremećaji (uključujući paresteziju i oralnu paresteziju) i umor/astenija.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene prijavljene umjerene do teške nuspojave, koje su moguće ili vjerojatno bile povezane s ritonavirrom. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene padajućim slijedom prema njihovoj ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Događaji nepoznate učestalosti su oni prijavljeni praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika		
Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Smanjeni broj leukocita, snižena vrijednost hemoglobina, smanjeni broj neutrofila, povećani broj eozinofila, trombocitopenija
	Manje često	Povećani broj neutrofila
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost, uključujući urtikariju i edem lica.
	Rijetko	Anafilaksija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, giht, edem i periferni edem, dehidracija (obično povezana sa simptomima u probavnom sustavu)
	Manje često	Dijabetes melitus
	Rijetko	Hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Disgeuzija, oralna i periferna parestezija, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija
	Često	Nesanica, anksioznost, konfuzija, poremećaj pažnje, sinkopa, napadaji
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid
Srčani poremećaji	Manje često	Infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija, hipotenzija uključujući ortostatsku hipotenziju, periferna hladnoća
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Faringitis, orofaringealna bol, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u gornjem i donjem dijelu abdomena, mučnina, proljev (uključujući teški proljev s elektrolitskim disbalansom), povraćanje, dispepsija
	Često	Anoreksija, flatulencija, ulceracija usne šupljine, gastrointestinalno krvarenje, gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis (uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a), povišenje bilirubina u krvi (uključujući žuticu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pruritus, osip (uključujući eritematozni i makulopapularni)
	Često	Akne
	Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija i bol u leđima

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u odraslih bolesnika		
Sustav organa	Učestalost	Nuspojava
	Često	Miozitis, rabdomioliza, mialgija, miopatija/povišenje CK
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Povećano mokrenje, oštećenje bubrega (npr. oligurija, povišen kreatinin)
	Manje često	Akutno zatajenje bubrega
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor uključujući asteniju, navale crvenila, osjećaj vrućine
	Često	Vrućica, gubitak tjelesne težine
Pretrage	Često	Povišena vrijednost amilaze, snižene vrijednosti slobodnog i ukupnog tiroksina
	Manje često	Povišena vrijednost glukoze, povišena vrijednost magnezija, povišena vrijednost alkalne fosfataze

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika koji su uzimali ritonavir sam ili u kombinaciji s drugim antiretroviroticima, zabilježena su povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza više nego peterostruko iznad gornje granice normale, klinički hepatitis i žutica.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s HIV-infekcijom i teškom imunodeficijencijom može se na početku kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART) javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) su također zabilježeni; no zabilježeno je varijabilno vrijeme nastupa poremećaja, koji može nastupiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali ritonavir uočena je pojava pankreatitisa, uključujući bolesnike koji su razvili hipertrigliceridemiju. Neki su slučajevi završili smrtnim ishodom. Bolesnici s uznapredovalom HIV bolesti mogu biti izloženi riziku od povišenja razine triglicerida i pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću i u bolesnika na dugotrajnom kombiniranom antiretrovirusnom liječenju (CART). Učestalost te nuspojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka Norvir u djece u dobi od dvije godine i starije je sličan onom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustva s predoziranje ritonavinom u ljudi su ograničena. Jedan je bolesnik u kliničkom ispitivanju uzimao 1500 mg ritonavira na dan tijekom dva dana i prijavio pojavu parestezije, koja je prošla nakon smanjivanja doze. Prijavljen je slučaj zatajenja bubrega s eozinofilijom.

Među znakove toksičnosti zamijećene u životinja (miševi i štakori) ubrajaju se smanjena aktivnost, ataksija, dispneja i tremori.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za predoziranje ritonavinom. Liječenje predoziranja ritonavinom treba se sastojati od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Zbog karakteristika topivosti i mogućnosti transintestinalne eliminacije, predlaže se da liječenje predoziranja uključuje i ispiranje želuca te primjenu aktivnog ugljena. Budući da se ritonavir opsežno metabolizira u jetri i da se u visokom stupnju veže na proteine, dijaliza vjerojatno ne bi značajnije pomogla u uklanjanju lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusici za sistemsku primjenu, inhibitori proteaza, ATK oznaka: J05AE03

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Pospješivanje farmakokinetike pomoću ritonavira zasniva se na njegovoj aktivnosti kao snažnog inhibitora metabolizma putem CYP3A. Stupanj pospješivanja ovisi o metaboličkom putu istodobno primijenjenog inhibitora proteaza i o utjecaju istodobno primijenjenog inhibitora proteaza na metabolizam ritonavira. Maksimalna inhibicija metabolizma istodobno primijenjenog inhibitora proteaza općenito se postiže dozama ritonavira od 100 mg na dan do 200 mg dva puta na dan i ovisi o istodobno primijenjenom inhibitoru proteaza. Za dodatne informacije o utjecaju ritonavira na metabolizam istodobno primijenjenog inhibitora proteaza vidjeti dio 4.5 i pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za odgovarajući istodobno primijenjeni IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lijek

Ritonavir je oralno djelatni peptidomimetički inhibitor aspartil-proteaza virusa HIV-1 i HIV-2. Inhibicijom HIV-proteaze taj enzim više ne može razgrađivati prekursor poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvaraju HIV-čestice nezrele morfologije, koje nisu sposobne pokretati nove cikluse infekcije. Ritonavir posjeduje selektivan afinitet za HIV-proteazu, a ima slabu sposobnost inhibicije ljudskih aspartil-proteaza.

Ritonavir je bio prvi inhibitor proteaza (odobren 1996.) čija je učinkovitost dokazana u ispitivanju s kliničkim mjerama ishoda. No zahvaljujući tome što djeluje inhibicijski na metabolizam, ritonavir se u kliničkoj praksi pretežno koristi kao farmakokinetički pojačivač drugih inhibitora proteaza (vidjeti dio 4.2).

Učinci na elektrokardiogram

U randomiziranom, placebom i aktivnim lijekom (moksifloksacin 400 mg jedanput na dan) kontroliranom, ukriženom ispitivanju u 45 zdravih odraslih osoba ocjenjivao se QTcF interval provođenjem 10 mjerenja tijekom 12 sati trećeg dana ispitivanja. Maksimalna razlika srednje vrijednosti (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti) QTcF intervala u odnosu na placebo iznosila je 5,5 (7,6) pri dozi ritonavira od 400 mg dva puta na dan. Izloženost ritonaviru 3. dana ispitivanja u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one pri dozi od 600 mg ritonavira dva puta na dan. Ni u jednog ispitanika QTcF interval se nije produžio za više od ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost, niti je QTcF-interval premašivao potencijalno klinički značajni prag od 500 ms.

U ispitanika koji su primali ritonavir u istom je ispitivanju trećeg dana uočeno i umjereno produženje PR-interval. Srednje vrijednosti promjena PR-interval u odnosu na početne kretale su se u rasponu od 11,0 do 24,0 ms tijekom razdoblja od 12 sati nakon uzimanja doze. Maksimalni PR-interval iznosio je 252 ms i nije zabilježen nijedan srčani blok drugog ili trećeg stupnja (vidjeti dio 4.4).

Rezistencija

Izolati virusa HIV-1 rezistentni na ritonavir izdvojeni su *in vitro* i izolirani u bolesnika liječenih terapijskim dozama ritonavira.

Smanjenje antiretrovirusne aktivnosti ritonavira prvenstveno je povezano s mutacijama proteaze V82A/F/T/S i I84V. Nakupljanje drugih mutacija u genu za proteazu (uključujući položaje 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) također može doprinijeti rezistenciji na ritonavir. Općenito, s nakupljanjem mutacija povezanih s rezistencijom na ritonavir, zbog križne se rezistencije može smanjiti i osjetljivost na neke druge IP-ove. Specifične informacije o mutacijama gena za proteaze povezanih sa smanjenim odgovorom na određene inhibitore proteaza treba potražiti u sažetku opisa svojstava lijeka ili službenim ažuriranim podacima za te lijekove.

Klinički podaci o farmakodinamici

Učinci ritonavira (samog ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege aktivnosti bolesti, poput broja CD4 stanica i virusne RNK, evaluirani su u nekoliko ispitivanja provedenih u bolesnika s HIV-1 infekcijama. U nastavku su navedeni rezultati najvažnijih ispitivanja.

Primjena u odraslih

Kontrolirano ispitivanje dovršeno 1996. godine, s ritonavikom kao dopunskim lijekom u liječenju bolesnika s HIV-1 infekcijama prethodno opsežno liječenima analogima nukleozida i s brojem CD4-stanica na početku ispitivanja $\leq 100/\mu\text{l}$, pokazalo je smanjenje stope smrtnosti i događaja kojima se definira AIDS. Srednja prosječna promjena razina HIV RNK nakon 16 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je $-0,79 \log_{10}$ (maksimalno srednje smanjenje: $1,29 \log_{10}$) u skupini liječenoj ritonavikom, u usporedbi s $-0,01 \log_{10}$ u kontrolnoj skupini. Najčešće korišteni nukleozidi u tom ispitivanju bili su zidovudin, stavudin, didanozin i zalcitabin.

U ispitivanju dovršenom 1996. godine, u bolesnika s manje uznapredovalom HIV-1 infekcijom (CD4: 200-500 stanica/ μl) bez prethodnog antiretrovirusnog liječenja, ritonavir u kombinaciji sa zidovudinom i ritonavir u monoterapiji smanjio je broj virusnih čestica u plazmi i povećao broj CD4 stanica. Srednja prosječna promjena razine HIV RNK nakon 48 tjedana u odnosu na početno stanje iznosila je $-0,88 \log_{10}$ u skupini liječenoj ritonavikom i $-0,66 \log_{10}$ u skupini koja je primala ritonavir + zidovudin, a $-0,42 \log_{10}$ u skupini koja je primala samo zidovudin.

Opravdanost daljnjeg liječenja ritonavikom valja procijeniti na temelju određivanja broja virusnih jedinica jer postoji mogućnost pojave rezistencije, kao što je opisano u dijelu 4.1.

Pedijatrijska primjena

U otvorenom ispitivanju dovršenom 1998. godine u HIV-om zaražene klinički stabilne djece, uočena je statistički značajna razlika ($P=0,03$) u razinama mjerljive RNK u korist trojne terapije (ritonavir, zidovudin i lamivudin) nakon 48 tjedana liječenja.

U ispitivanju dovršenom 2003. godine, 50 djece u dobi od 4 tjedna do 2 godine, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin, dobivala su ritonavir 350 ili 450 mg/m² svakih 12 sati istodobno sa zidovudinom 160 mg/m² svakih 8 sati i lamivudinom 4 mg/kg svakih 12 sati. Analize populacije predviđene za liječenje (engl. intent-to-treat, ITT) pokazale su da se broj kopija HIV-1 RNK smanjio na $\leq 400/\text{ml}$ u 72% bolesnika nakon 16 tjedana, a u 36% bolesnika nakon 104 tjedna. Odgovor je bio sličan pri obje sheme doziranja i bez obzira na dob.

U ispitivanju dovršenom 2000. godine, 76 djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina, zaražene virusom HIV-1, koja prethodno nisu primala ni inhibitor proteaza ni lamivudin ni stavudin, dobivalo je ritonavir 350 ili 450 mg/m² svakih 12 sati istodobno s lamivudinom i stavudinom. ITT analize pokazale su da se broj kopija HIV-1 RNK nakon 48 tjedana smanjio na $\leq 400/\text{ml}$ u 50% i 57% bolesnika koji su primali 350 odnosno 450 mg/m² ritonavira.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Budući da nema ritonavira za parenteralnu primjenu, stupanj apsorpcije ni apsolutna bioraspoloživost nisu određeni. Farmakokinetika ritonavira tijekom višekratnog doziranja ispitana je u odraslih dobrovoljaca zaraženih HIV-om koji nisu bili natašte. Akumulacija ritonavira nakon višekratnog doziranja bilo je malo slabija nego što se predviđalo na temelju podataka dobivenih jednokratnim doziranjem, zbog prividnog klirensa (Cl/F) ovisnog o vremenu i o dozi. Najniže koncentracije ritonavira s vremenom su se smanjivale, možda zbog indukcije enzima, no čini se da su se do kraja drugog tjedna stabilizirale. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) ostalo je nepromijenjeno i iznosilo je otprilike 4 sata uz dozu koja se povećavala. Bubrežni je klirens iznosio prosječno manje od 0,1 l/h i bio je razmjerno konstantan u cijelom rasponu doza.

Farmakokinetički pokazatelji praćeni pri različitim shemama doziranja ritonavira samog prikazani su u tablici niže. Koncentracije ritonavira u plazmi nakon primjene jednokratne doze u tableti od 100 mg bile su slične onima nakon primjene doze od 100 mg u mekoj želatinskoj kapsuli, uzetima s hranom.

Shema doziranja ritonavira					
	100 mg jedanput na dan	100 dva puta na dan ¹	200 mg jedanput na dan	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
C_{max} (mikrogram/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (mikrogram/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ ili } 24}$ (mikrogram•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vrijednosti izražene kao geometrijske srednje vrijednosti. Napomena: u svim navedenim shemama doziranja ritonavir se uzimao nakon jela.

Učinak hrane na apsorpciju nakon oralne primjene

Hrana malo smanjuje bioraspoloživost Norvir tableta. Primjena jednokratne doze od 100 mg Norvir tablete s umjereno masnim obrokom (857 kcal, 31% kalorija iz masnoća) ili obrokom s visokim sadržajem masti (907 kcal, 52% kalorija iz masnoća) bila je povezana sa srednjim smanjenjem AUC -a i C_{max} ritonavira za 20%-23%.

Distribucija

Pravidni volumen distribucije (V_B/F) ritonavira je približno 20-40 l nakon jednokratne doze od 600 mg. Oko 98-99% ritonavira u ljudskoj plazmi veže se na proteine i to je vezanje nepromijenjeno u rasponu koncentracija od 1,0 do 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Ritonavir se i na alfa1-kiseli glikoprotein (engl. *alpha 1-acid glycoprotein*, AAG) i na ljudski serumski albumin (engl. *human serum albumin*, HSA) veže s usporedivim afinitetom.

Ispitivanja distribucije ^{14}C -obilježenog ritonavira po tkivima štakora pokazala su najviše koncentracije ritonavira u jetri, nadbubrežnim žlijezdama, gušterači, bubrezima i štitnjači. Omjer tkivo:plazma od oko 1, izmjeren u limfnim čvorovima štakora, upućuje na to da se ritonavir distribuira u limfna tkiva. Ritonavir minimalno prodire u mozak.

Biotransformacija

Zabilježeno je da se ritonavir opsežno metabolizira sustavom jetrenog citokroma P450, prvenstveno skupinom izoenzima CYP3A, a u manjem stupnju izoformom CYP2D6. Ispitivanja u životinja i pokusi *in vitro* s ljudskim jetrenim mikrosomima pokazali su da se ritonavir metabolizira prvenstveno oksidativnim metabolizmom. U čovjeka su nađena četiri metabolita ritonavira. Glavni je metabolit onaj koji nastaje oksidacijom izopropiltiazola (M-2), s protuvirusnom aktivnošću sličnom onoj ishodišnog spoja. No AUC metabolita M-2 iznosio je oko 3% AUC-a ishodišnog spoja.

Pokazalo se da ritonavir u malim dozama snažno utječe na farmakokinetiku drugih inhibitora proteaza (i ostalih pripravaka koji se metaboliziraju putem CYP3A4), te da drugi inhibitori proteaza mogu utjecati na farmakokinetiku ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ispitivanja radionuklidom obilježenog ritonavira u ljudi pokazala su da se ritonavir eliminira prvenstveno putem hepatobilijarnog sustava; oko 86% radioaktivnosti nađeno je u fecesu, a smatra se da dio toga pripada neapsorbiranom ritonaviru. U tim se ispitivanjima uklanjanje putem bubrega nije pokazalo glavnim putem eliminacije ritonavira. To se podudaralo s nalazima dobivenim u ispitivanjima u pokusnih životinja.

Posebne populacije

Nisu uočene klinički značajne razlike u AUC-u ni C_{max} između muškaraca i žena. Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu bili statistički značajno povezani s tjelesnom težinom ni masom tijela bez masti. Izloženost ritonaviru iz plazme u bolesnika 50 – 70 godina starosti, pri primjeni 100 mg ritonavira u kombinaciji s lopinavirom, ili u većim dozama ali bez drugog inhibitora proteaza, slična je onoj u mlađih odraslih bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nakon višekratnog doziranja ritonavira zdravim dobrovoljcima (500 mg dva puta na dan) i ispitanicima s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre (Child Pugh stupanj A i B, 400 mg dva puta na dan), izloženost dviju skupina ritonaviru nije se, nakon normalizacije doze, statistički značajno razlikovala.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira nisu evaluirani u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. No budući da je bubrežni klirens ritonavira zanemarivo malen, ne očekuju se promjene ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

Pedijatrijski bolesnici

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u djece zaražene HIV-om starije od 2 godine, koja su primala doze u rasponu od 250 mg/m^2 dva puta na dan do 400 mg/m^2 dva puta na dan. Koncentracije ritonavira izmjerene nakon primjene doza od 350 do 400 mg/m^2 dva puta na dan pedijatrijskim bolesnicima bile su usporedive s onima izmjerenima u odraslih koji su uzimali 600 mg (oko 330 mg/m^2) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da je klirens oralno primijenjenog ritonavira ($\text{CL}/F/\text{m}^2$) bio oko 1,5 do 1,7 puta brži u pedijatrijskih bolesnika starijih od 2 godine negoli u odraslih ispitanika.

Pokazatelji farmakokinetike ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže evaluirani su u bolesnika zaraženih HIV-om mlađih od 2 godine, koji su primali doze u rasponu od 350 do 450 mg/m² dva puta na dan. Koncentracije ritonavira u tom su ispitivanju bile vrlo varijabilne i nešto niže od onih izmjerenih u odraslih koji su primali 600 mg (oko 330 mg/m²) dva puta na dan. Usporedba skupina prema primljenim dozama pokazala je da se klirens oralno primijenjenog ritonavira (CL/F/m²) smanjivao s dobi, te su medijani vrijednosti iznosili 9,0 l/h/m² u djece mlađe od 3 mjeseca, 7,8 l/h/m² u djece u dobi od 3 do 6 mjeseci, a 4,4 l/h/m² u djece u dobi od 6 do 24 mjeseca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti opetovanih doza u životinja pokazala su da su glavni ciljni organi jetra, mrežnica, štitnjača i bubrezi. Promjene u jetri uključivale su hepatocelularne, žučne i fagocitne elemente, a bile su praćene porastom vrijednosti jetrenih enzima. U svim ispitivanjima ritonavira u glodavaca, ali ne i u pasa, zamijećene su hiperplazija pigmentnog epitela mrežnice i degeneracija mrežnice. Ultrastrukturalna analiza upućuje na to da bi promjene na mrežnici mogle biti posljedica fosfolipidoze. No u kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza o lijekom induciranim promjenama na oku čovjeka. Sve promjene na štitnjači nestale su nakon obustave ritonavira. Klinička ispitivanja u ljudi nisu pokazala klinički značajne promjene nalaza funkcijskih pretraga štitnjače. U štakora su uočene promjene na bubrezima, uključujući degeneraciju bubrežnih kanalića, kroničnu upalu i proteinuriju, za koje se misli da ih se može pripisati spontanoj bolesti specifičnoj za određenu vrstu. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima nije bilo klinički značajnih bubrežnih poremećaja.

Razvojna toksičnost u štakora (embrioletalnost, smanjena tjelesna težina fetusa, odgođeno okoštavanje i visceralne promjene, uključujući odgođeno spuštavanje testisa) zamijećena je uglavnom pri dozama toksičnima za majku. Razvojna toksičnost u kunića (embrioletalnost, smanjena veličina legla i smanjena tjelesna težina fetusa) zamijećena je uglavnom pri dozama toksičnima za majku.

Ritonavir se nije pokazao mutagenim ni klastogenim kompletom testova *in vitro* i *in vivo*, uključujući Amesov bakterijski test povratnih mutacija sa *S. typhimurium* i *E. coli*, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i testove kromosomskih aberacija ljudskih limfocita.

Ispitivanja dugoročne kancerogenosti ritonavira u miševa i štakora pokazala su tumorogeni potencijal specifičan za te vrste, no smatra se da to nema nikakva značaja za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tableta:

kopovidon
sorbitanlaurat
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogoli
hidroksipropilceluloza
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi. Čuvati u originalnoj boci, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Norvir tablete dolaze u bijelim bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenima polipropilenskim zatvaračima.

Dostupne su tri veličine pakiranja Norvir tableta:

- 1 boca s 30 tableta
- 1 boca sa 60 tableta
- Višestruko pakiranje sadrži 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/016/005-007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete i prašak za oralnu suspenziju

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

Samo prašak za oralnu suspenziju

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NORVIR PRAŠAK ZA ORALNU SUSPENZIJU - Kutija koja sadrži 30 vrećica od kojih svaka sadrži 100 mg ritonavira

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg prašak za oralnu suspenziju
ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 vrećica praška za oralnu suspenziju.
Kutija također sadrži 1 čašu za miješanje i 2 dozirne štrcaljke za usta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/016/009

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Norvir 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NORVIR PRAŠAK ZA ORALNU SUSPENZIJU - Tekst na naljepnici vrećice

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Norvir 100 mg prašak za oralnu suspenziju
ritonavir
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NORVIR FILMOM OBLOŽENE TABLETE – KUTIJA UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg filmom obložene tablete
ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Norvir tablete se moraju uzimati s hranom.
Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sigurnosni zatvarač za djecu

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci, radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Norvir 100 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NORVIR FILMOM OBLOŽENE TABLETE – Tekst na naljepnici na boci

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg filmom obložene tablete
ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NORVIR FILMOM OBLOŽENE TABLETE – Višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta uključujući plavi okvir

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg filmom obložene tablete
ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Norvir tablete se moraju uzimati s hranom.
Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sigurnosni zatvarač za djecu

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci, radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/016/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Norvir 100 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TEKST NA NALJEPNICI NA BOCI NORVIR FILMOM OBLOŽENIH TABLETA– 3 BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Norvir 100 mg filmom obložene tablete
ritonavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/016/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Norvir 100 mg prašak za oralnu suspenziju ritonavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakove bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Norvir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir
3. Kako uzimati Norvir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Norvir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Norvir i za što se koristi

Norvir sadrži djelatnu tvar ritonavir. Norvir je inhibitor proteaza koji se koristi za kontrolu HIV-infekcije. Norvir se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV (antiretroviroci) za kontrolu HIV-infekcije koju imate. Vaš liječnik će Vam objasniti koja je najbolja kombinacija lijekova za Vas.

Norvir je namijenjen za liječenje djece u dobi od 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).

2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir

Nemojte uzimati Norvir

- ako ste alergični na ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Norvir (pogledajte dio 6).
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako trenutno uzimate bilo koji od ovih lijekova:
 - astemizol ili terfenadin (obično se koriste za liječenje simptoma alergije – ti se lijekovi možda mogu nabaviti i bez liječničkog recepta);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (koriste se za regulaciju nepravilnih otkucaja srca);
 - dihidroergotamin, ergotamin (koriste se za liječenje migrenske glavobolje);
 - ergonovin, metilergonovin (koriste se za zaustavljanje pretjeranog krvarenja koje može nastupiti nakon porođaja ili pobačaja);
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ili oralni (uzet kroz usta) midazolam (koristi se za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe);
 - klozapin, pimozid (koriste se za liječenje nenormalnih misli ili osjećaja);
 - kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
 - lurasidon (lijek za liječenje depresije);

- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- petidin, piroksikam, propoksifen (koriste se za ublažavanje boli);
- cisaprid (koristi se za uklanjanje određenih želučanih smetnji);
- rifabutin (koristi se za sprječavanje/liječenje određenih infekcija)*;
- vorikonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)*;
- simvastatin, lovastatin (koriste se za snižavanje kolesterola u krvi);
- neratinib (koristi se za liječenje raka dojke);
- lomitapid (koristi se za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (koristi se za liječenje povećane prostate);
- fusidatnu kiselinu (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija);
- sildenafil, ako imate plućnu bolest koja se naziva plućna arterijska hipertenzija, koja otežava disanje; bolesnici koji nemaju tu bolest mogu, pod liječničkim nadzorom, uzimati sildenafil za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija) (pogledajte i dio **Drugi lijekovi i Norvir**);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- kolhicin (lijek koji se koristi za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Norvir**);
- pripravke koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer oni mogu prekinuti ispravno djelovanje lijeka Norvir; gospina trava često se koristi u biljnim pripravcima koje možete nabaviti bez recepta.

* Vaš liječnik možda odluči da uzimate rifabutin i/ili vorikonazol s lijekom Norvir kao pojačivačem (u manjoj dozi), no Norvir u punoj dozi ne smije se uzimati zajedno s ta dva lijeka.

Ako trenutno uzimate bilo koji od tih lijekova, upitajte liječnika možete li uzimati drugi lijek za vrijeme dok uzimate Norvir.

Za informacije o uzimanju određenih drugih lijekova zbog kojih je nužan poseban oprez, molimo pogledajte i popis lijekova u dijelu „Drugi lijekovi i Norvir“.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Norvir.

Važne informacije

- Ako Norvir uzimate u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, važno je da pažljivo pročitate i upute o lijeku priložene tim drugim lijekovima. One mogu sadržavati dodatne informacije o situacijama u kojima Norvir trebate izbjegavati. Imate li dodatnih pitanja o lijeku Norvir (ritonavir) ili o drugim lijekovima koji su Vam propisani, molimo obratite se svome liječniku ili ljekarniku.
- Norvir nije lijek za izlječenje HIV-infekcije ni AIDS-a.
- Osobe koje uzimaju Norvir mogu svejedno razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom ili s AIDS-om. Stoga je važno da za vrijeme dok uzimate Norvir ostanete pod nadzorom svog liječnika.

Recite svom liječniku ako ste imali/imate:

- Preboljelu **bolest jetre**.
- **Hepatitis B ili C** i liječite se kombinacijom antiretrovirusnih lijekova, jer ste izloženi većem riziku od teške i možda za život opasne reakcije zbog učinka na jetru. Možda će biti potrebno redovito obavljanje krvnih pretraga kako bi provjerili da li je funkcija Vaše jetre uredna.
- **Hemofiliju**, jer je bilo prijava pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom koji uzimaju ovu vrstu lijekova (inhibitore proteaza). Razlog tome nije poznat. Možda će Vam trebati dodatni lijek za pospješene zgrušavanja krvi (faktor VIII), kako bi se kontroliralo krvarenje.

- **Eretilnu disfunkciju**, jer lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije mogu izazvati hipotenziju i produženu erekciju.
- **Šećernu bolest**, jer je bilo prijava pogoršanja ili razvoja šećerne bolesti (dijabetes melitus) u nekih bolesnika koji su uzimali inhibitore proteaza.
- **Bolest bubrega**, jer će Vaš liječnik možda trebati provjeriti doze drugih lijekova koje uzimate (npr. inhibitori proteaza).

Recite svom liječniku ako iskusite:

- **Proljev ili povraćanje** koji ne prolaze (ustrajni), jer to može oslabiti djelovanje lijekova koje uzimate.
- **Mučnina, povraćanje ili bol u želucu**, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitis). U nekih se bolesnika koji uzimaju Norvir mogu javiti ozbiljne poteškoće s gušteračom. Recite to što prije svom liječniku ako se to odnosi na Vas.
- **Simptomi infekcije** – Odmah o tome obavijestite svog liječnika. Neki bolesnici s uznapredovalom HIV-infekcijom (AIDS), koji potom počnu liječenje HIV-infekcije, mogu razviti simptome infekcija koje su imali u prošlosti, iako ni ne znaju da su ih imali. Vjeruje se da se to događa zato što se imunološki odgovor tijela oporavlja i pomaže tijelu u borbi protiv tih infekcija.
Nakon što počnete primjenjivati lijekove za liječenje Vaše HIV-infekcije, uz oportunističke infekcije također se mogu javiti i autoimuni poremećaji (stanja u kojima imunološki sustav napada vlastito zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako zamijetite simptome infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u rukama i stopalima te se širi prema trupu, palpitacija, tremora ili hiperaktivnosti, molimo odmah se obratite svom liječniku kako bi zatražili potrebno liječenje.
- **Ukočenost, tupi bolovi i probadanje u zglobovima** (osobito u kukovima, koljenima i ramenima) i otežani pokreti. Recite to liječniku jer to može biti znak komplikacije koja dovodi do raspadanja kosti (osteonekroza). Neki bolesnici koji uzimaju brojne antiretrovirusne lijekove mogu razviti tu bolest.
- **Bol, osjetljivost ili slabost mišića**, osobito u kombinaciji s uzimanjem antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. Ti mišićni poremećaji mogu u rijetkim slučajevima biti ozbiljni (pogledajte dio 4. **Moguće nuspojave**).
- **Omaglica, ošamućenost, epizode kratkotrajne nesvjestice ili abnormalni otkucaji srca**. U nekih bolesnika koji uzimaju Norvir mogu se javiti promjene elektrokardiograma (EKG). Recite svome liječniku ako imate srčanu manju ili poremećaj provodljivosti.
- Ako ste na bilo koji način zabrinuti za svoje zdravlje, raspravite o tome sa svojim liječnikom čim budete mogli.

Djeca i adolescenti

Norvir se ne preporučuje djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Norvir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neke lijekove nikako ne smijete uzimati zajedno s lijekom Norvir. Oni su navedeni ranije u dijelu 2 u odjeljku „**Nemojte uzimati Norvir**“. Neke druge lijekove smijete uzimati samo pod posebnim uvjetima, kao što je opisano niže.

Niže navedena upozorenja vrijede kada se Norvir uzima u punoj dozi. No ta upozorenja mogu vrijediti i kada se Norvir uzima u nižim dozama (kao pojačivač) s drugim lijekovima.

Recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova, jer je uz njih potreban poseban oprez.

- **Sildenafil ili tadalafil** za impotenciju (erektilna disfunkcija). Možda će trebati smanjiti dozu i/ili učestalost uzimanja tih lijekova, da se izbjegnu hipotenzija i produžena erekcija. Ako bolujete od plućne arterijske hipertenzije, Norvir ne smijete uzimati istodobno sa sildenafilom (pogledajte i dio 2. **Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir**). Recite svom liječniku ako uzimate tadalafil za plućnu arterijsku hipertenziju.
Kolhicin (za liječenje gihta) jer Norvir može povisiti razine ovog lijeka u krvi. Ne smijete uzimati Norvir s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio „**Nemojte uzimati Norvir**“ gore).
- **Digoksin** (lijek za srce). Liječnik će možda morati prilagoditi dozu digoksina i pratiti Vas za vrijeme dok uzimate digoksin i Norvir, kako bi se izbjegli problemi sa srcem.
- **Hormonski kontraceptivi** koji sadržavaju etinilestradiol, jer Norvir može smanjiti učinkovitost tih lijekova. Umjesto njih preporučuje se korištenje kondoma ili druge nehormonske metode kontracepcije. Uzimate li tu vrstu hormonskog kontraceptiva i Norvir, možda primijetite da je i menstrualno krvarenje postalo neredovito.
- **Atorvastatin ili rosuvastatin** (za visok kolesterol), jer Norvir može povisiti razine tih lijekova u krvi. Porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati bilo koji lijek za sniženje kolesterola i Norvir (pogledajte i „**Nemojte uzimati Norvir**“ u tekstu gore).
- **Steroidi** (npr. deksametazon, flutikazonpropionat, prednizolon, triamcinolon), jer Norvir može povisiti razine tih lijekova u krvi, što može izazvati pojavu Cushingova sindroma (stvaranje okruglog lica) i smanjiti stvaranje hormona kortizola. Liječnik će možda željeti smanjiti dozu steroida ili pažljivije pratiti nuspojave.
- **Trazodon** (lijek za depresiju), jer se pri njegovu uzimanju s lijekom Norvir mogu javiti nuspojave poput mučnine, omaglice, niskog krvnog tlaka i nesvjestice.
- **Rifampicin i sakvinavir** (prvi se daje za tuberkulozu, drugi za HIV), jer može nastupiti ozbiljno oštećenje jetre kada se ti lijekovi uzimaju s lijekom Norvir.
- **Bosentan, riocigvat** (lijekovi za plućnu arterijsku hipertenziju) jer Norvir može povisiti razinu tog lijeka u krvi.

Neki se lijekovi ne smiju miješati s lijekom Norvir jer se njihovi učinci mogu pojačati ili oslabiti ako se uzimaju zajedno. U nekim će slučajevima Vaš liječnik možda ocijeniti potrebnim da obavite određene pretrage, da promijeni dozu ili da Vas redovito prati. Zato mu trebate reći ako uzimate bilo koji lijek, uključujući one koje ste sami nabavili, kao i biljne pripravke, no posebno je važno da ga obavijestite ako uzimate koji od ovih lijekova:

- amfetamin ili derivate amfetamina;
- antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin);
- lijekove za rak (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklaks, vinkristin, vinblastin);
- lijekove za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatinib);
- antikoagulanse (npr. rivaroksaban, vorapaksar, varfarin);
- antidepresive (npr. amitriptilin, dezipramin, fluoksetin, imipramin, nefazadon, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon);
- protugljivične lijekove (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminike (npr. loratidin, feksofenadin);
- antiretrovirusne lijekove, uključujući inhibitore HIV-proteaza (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir), nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz, nevirapin) i druge (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin i delamanid);
- antivirusni lijek za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir i simeprevir);
- lijek za tjeskobu, buspiron;

- lijekove za astmu teofilin, salmeterol;
- atovakon, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta upale pluća i malarije;
- buprenorfin, koji se koristi za liječenje kronične boli;
- bupropion, koji se koristi za odvikavanje od pušenja;
- lijekove za epilepsiju (npr. karbamazepin, divalproeks, lamotrigin, fenitoin);
- lijekove za srce (npr. dizopiramid, meksiletin i antagonisti kalcijevih kanala, poput amlodipina, diltiazema i nifedipina);
- imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- morfin i njemu slične lijekove, koji se koriste za liječenje jake boli (npr. metadon, fentanil);
- pilule za spavanje (npr. alprazolam, zolpidem) i midazolam u injekcijama;
- trankvilizatore (npr. haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolhicin, lijek za liječenje gihta

Neke lijekove nikako ne smijete uzimati s lijekom Norvir. Oni su navedeni u dijelu 2, u odjeljku „**Nemojte uzimati Norvir**“.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Norvir

Pogledajte dio 3.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, vrlo je važno da se obratite svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Postoji mnogo podataka o primjeni ritonavira (djelatni sastojak lijeka Norvir) tijekom trudnoće. Trudnice su primale ritonavir nakon prva tri mjeseca trudnoće uglavnom u manjim dozama (kao pojačivač) zajedno s drugim inhibitorima proteaza. Čini se da Norvir ne povećava izgleda za pojavu urođenih mana u usporedbi s općom populacijom.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se HIV infekcija može prenijeti na dijete putem majčinog mlijeka.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Norvir može izazvati omaglicu. Ako Vam se to dogodi nemojte upravljati vozilima i strojevima.

3. Kako uzimati Norvir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uzmite ovaj lijek jednom ili dva puta na dan, svaki dan s hranom.

Za doze u količinama od po točno 100 mg (100, 200, 300, 400, 500 ili 600 mg) istresite cijeli sadržaj svake vrećice na mekanu hranu (umak od jabuke ili puding od vanilije) ili pomiješajte s manjom količinom tekućine (vode, čokoladnog mlijeka ili pripravka za dojenčad) te uzmite cijeli pripravak.

Za doze u količinama manjim od 100 mg ili doze u količinama koje su između okruglih doza od po 100 mg, sadržaj cijele vrećice se mora pomiješati s tekućinom i dozirati određeni volumen u mililitrima pomoću dozirne štrcaljke za usta kako Vam je rekao Vaš liječnik.

Za primjenu putem cjevčice za hranjenje slijedite upute u dijelu „Kako uzeti točnu dozu Norvir praška za oralnu suspenziju pomiješanog s tekućinom?“. **Za miješanje s lijekom koristite vodu** i slijedite upute od cjevčice za hranjenje kako biste primijenili lijek.

Preporučene doze lijeka Norvir:

- ako se Norvir koristi za pospješanje učinaka drugih lijekova za HIV, uobičajena doza za odrasle je 1 ili 2 vrećice jedanput ili dva puta na dan. Više potankosti o preporučenim dozama, uključujući doziranje u djece, naći ćete u uputi o lijeku za lijek u kombinaciji s kojim se Norvir daje.
- ako Vam liječnik propiše punu dozu, odrasli će možda početi uzimati po 3 vrećice ujutro i 3 vrećice 12 sati kasnije, postupno povećavajući dozu tijekom razdoblja od najviše 14 dana, do pune doze od 6 vrećica dva puta na dan. Liječenje djece (2 – 12 godina) počinje dozom manjom od te i ona se postupno povećava do one maksimalno dopuštene za njihovu težinu.

Liječnik će Vam objasniti koju dozu uzimati.

Norvir morate uzimati svaki dan kako bi se kontrolirao HIV, bez obzira na to koliko se bolje osjećate. Bude li Vas koja nuspojava sprječavala da uzimate Norvir prema uputi, odmah to recite svom liječniku. Za vrijeme dok traje proljev, liječnik će možda odlučiti da Vas treba dodatno motriti.

Uvijek imajte pri ruci dovoljno lijeka Norvir, tako da Vam ne ponestane. Kada putujete ili morate ostaniti u bolnici, uvijek pazite da imate dovoljno lijeka Norvir do pribavljanja nove zalihe.

Norvir prašak za oralnu suspenziju ostavlja okus u ustima neko vrijeme. Jedenjem maslaca od kikirikija, namaza od lješnjaka i čokolade ili sirupa od crnog ribiza odmah nakon uzimanja lijeka se može ublažiti okus u stima.

Pripremite samo jednu dozu odjednom koristeći točan broj vrećica. Kada pomiješate prašak s hranom ili tekućinom, pobrinite se da uzmete cijelu dozu unutar 2 sata. Nemojte miješati Norvir ni sa čim drugim bez da se posavjetujete s liječnikom ili ljekarnikom.

Kako uzeti točnu dozu Norvir praška za oralnu suspenziju pomiješanog s hranom (cijela vrećica)?

Slijedite donje upute:

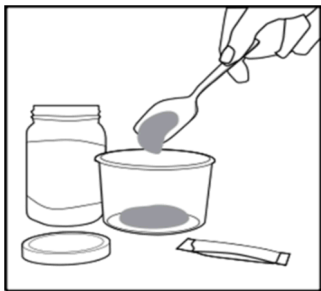


Slika 1

Korak 1. Prije pripreme doze lijeka Norvir uzmite sljedeći pribor: (pogledajte sliku 1).

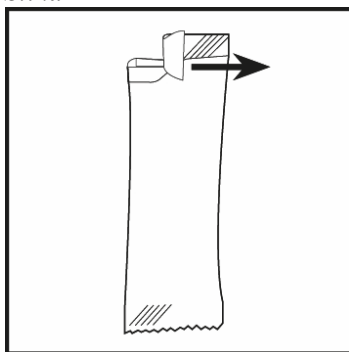
Korak 2. Provjerite recept ili kontaktirajte Vašeg liječnika ili ljekarnika za informaciju o broju vrećica.

Korak 3. Prije prve uporabe čaše za miješanje operite čašu toplom vodom i sredstvom za pranje suđa. Isperite i pustite da se osuši na zraku.



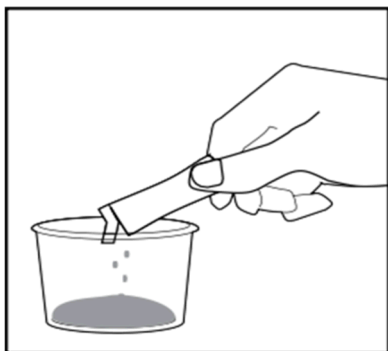
Korak 4. Stavite malu količinu mekane hrane (umaka od jabuke ili pudinga od vanilije) u čašu (pogledajte sliku 2).

Slika 2



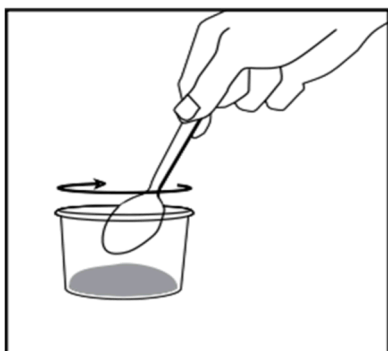
Korak 5. Otvorite vrećicu (pogledajte sliku 3).

Slika 3



Korak 6. Isipajte SAV prašak iz vrećice na hranu (pogledajte sliku 4).

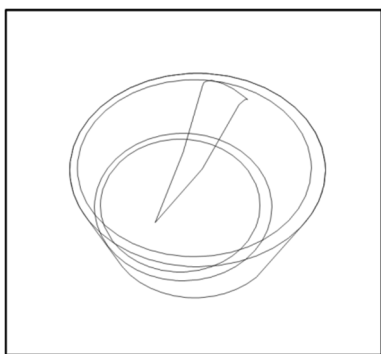
Slika 4



Korak 7. Dobro promiješajte (pogledajte sliku 5).

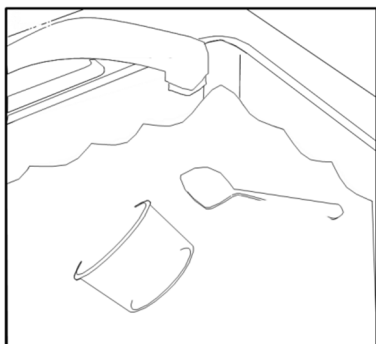
Slika 5

Korak 8. Poslužite hranu bolesniku.



Slika 6

Korak 9. Mora se pojesti CIJELI obrok (pogledajte sliku 6). Ako **zaostane nešto praška**, dodajte nekoliko žlica hrane i poslužite bolesniku. *Uzmite unutar 2 sata.*



Slika 7

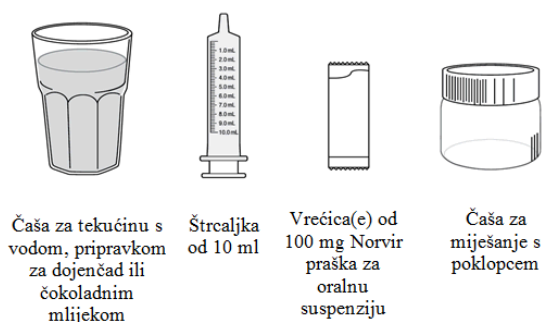
Korak 10. Praznu vrećicu odložite u smeće. Operite i osušite mjesto gdje ste miješali lijek. Odmah operite žlicu i čašu toplom vodom i sredstvom za pranje suđa (pogledajte sliku 7). Isperite i pustite da se osuši na zraku.

Kako uzeti točnu dozu Norvir praška za oralnu suspenziju pomiješanog s tekućinom?

Slijedite donje upute:

Što će Vam trebati

Prije pripreme doze lijeka Norvir uzmite pribor prikazan na slici 1.



Čaša za tekućinu s vodom, pripravkom za dojenčad ili čokoladnim mlijekom

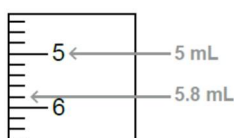
Štrcaljka od 10 ml

Vrećica(e) od 100 mg Norvir praška za oralnu suspenziju

Čaša za miješanje s poklopcem

Slika 1

Možda će Vam trebati više od 1 vrećice za svaku dozu. Provjerite recept ili kontaktirajte Vašeg liječnika ili ljekarnika za informaciju o broju vrećica ako niste sigurni. Ako Vam je potrebno više od 1 vrećice, ponovite korake sa svakom vrećicom.



Upotreba štrcaljke

Prije prve uporabe dozirne štrcaljke operite štrcaljku toplom vodom i sredstvom za pranje suđa. Isperite i pustite da se osuši na zraku.

Iščitavanje mjerne skale

- Svaki mililitar (ml) je prikazan kao broj pored duže linije.

- b. Svakih 0,2 ml je prikazano kao kraća linija između brojeva.

Provjerite štrcaljku prije svake upotrebe

Morat ćete koristiti novu štrcaljku ako:

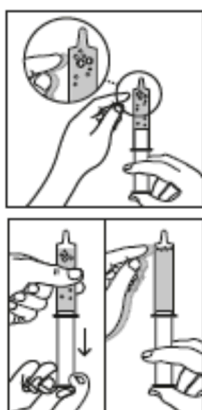
- ne možete očistiti štrcaljku
- ne možete pročitati oznake
- ne možete pomaknuti klip
- štrcaljka je oštećena ili curi.

Korak 1. Napunite štrcaljku

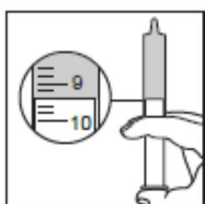
- a. Potisnite klip cijelom dužinom u štrcaljku.
- b. Stavite štrcaljku u tekućinu.
- c. Polako povlačite klip natrag prema oznaci od 10 ml na štrcaljki (pogledajte sliku 2).



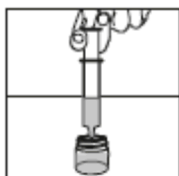
Slika 2



Slika 3



Slika 4



Slika 5

Korak 2. Pogurnite mjehuriće na vrh štrcaljke

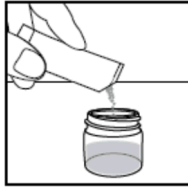
- a. Držite štrcaljku s vrhom okrenutim prema gore.
- b. Lupkajte štrcaljku s drugom rukom. To će pogurnuti mjehuriće prema vrhu.
- c. Povucite klip prema dolje. Pripazite da ne povučete klip van.
- d. Ponovo lupkajte štrcaljku. To će pomoći u razbijanju mjehurića i osigurati da dođu na vrh (pogledajte sliku 3).

Slika 3. Izmjerite tekućinu

- a. Držite štrcaljku okrenutu prema gore.
- b. Polako potiskujte klip prema gore dok vrh klipa ne dođe do 9,4 ml – to će ukloniti sve mjehuriće iz štrcaljke (pogledajte sliku 4).

Slika 4. Ispraznite štrcaljku

- a. Polako potiskujte klip kako biste ispraznili tekućinu iz štrcaljke u čašu za miješanje (pogledajte sliku 5).

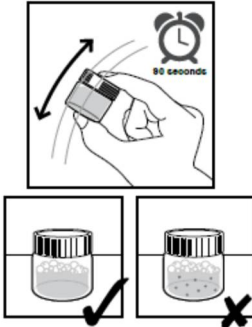


Slika 6

Slika 5. Uspite prašak u čašu

- Otvorite vrećicu.
- Isipajte sav prašak iz vrećice u čašu za miješanje.
- Provjerite je li vrećica prazna.

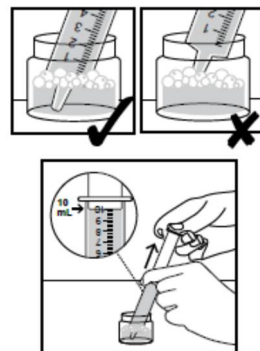
Pripazite da ne prospete prašak izvan čaše za miješanje (pogledajte sliku 6).



Slika 7

Korak 6. Pomiješajte prašak i otopinu

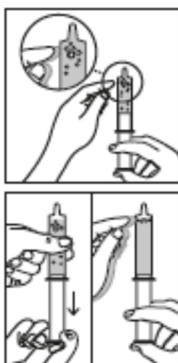
- Čvrsto zatvorite poklopac i dobro protresite čašu za miješanje tijekom najmanje 90 sekundi dok se grudice ne otope.
- Provjerite je li ostalo grudica praška. Ako još uvijek ima grudica, tresite dok ne nestanu.
- Tekućina može biti mutna, ali to je uredu.
- Pustite otopinu da odstoji 10 minuta i većina mjehurića će nestati.
- Možete primijetiti male mjehuriće na površini tekućine – to je isto u redu (pogledajte sliku 7).



Slika 8

Slika 7. Napunite štrcaljku

- Potisnite klip skroz u štrcaljku.
- Stavite vrh štrcaljke na dno čaše za miješanje.
- Polako vucite klip do oznake od 10 ml – pokušajte ne uvući mjehuriće u štrcaljku (pogledajte sliku 8).



Slika 9

Korak 8. Uklonite mjehuriće

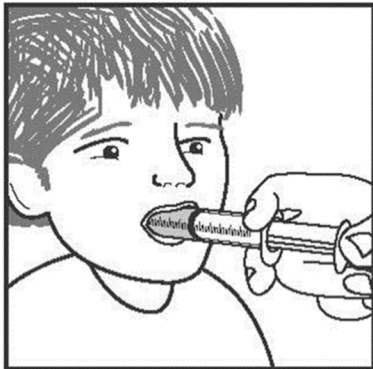
- Držite štrcaljku s vrhom okrenutim prema gore.
- Lupkajte štrcaljku s drugom rukom. To će pomaknuti mjehuriće prema vrhu.
- Povucite klip prema dolje. Pripazite da ne povučete klip van.
- Ponovo lupkajte štrcaljku kako bi se mjehurići razbili i došli na vrh (pogledajte sliku 9).
- Polako potisnite klip dok ne uočite malu količinu tekućine na vrhu štrcaljke.
- Ako primijetite veće mjehuriće zraka, ispraznite tekućinu iz štrcaljke u čašu za miješanje i ponovo započnite s korakom 7.



Slika 10

Korak 9. Izmjerite dozu

- Provjerite recept za dozu u mililitrima. Ako niste sigurni, kontaktirajte Vašeg liječnika ili ljekarnika.
- Usmjerite štrcaljku u čašu za miješanje i polako potiskujte klip do točne doze u mililitrima (pogledajte sliku 10).
- Ako istisnete previše tekućine, ponovo započnite s korakom 7. Pripazite da ne prolijete tekućinu izvan čaše za miješanje.



Slika 11

Korak 10. Dajte lijek bolesniku

- Stavite vrh štrcaljke s unutrašnje strane bolesnikovog obraza.
- Polako potisnite klip kako biste dali cijelu dozu (pogledajte sliku 11).
- Dajte bolesniku cijelu dozu unutar 2 sata od otvaranja vrećice.

Korak 11. (ako je potrebno)

Ako trebate primijeniti više od jedne vrećice, ponovite postupak od početka.

Korak 12. Nakon što završite

- Odložite praznu vrećicu i preostali lijek iz čaše za miješanje u vreću za smeće.
- Izvadite klip iz štrcaljke.
- Ručno operite štrcaljku, klip, čašu za miješanje i poklopac toplom vodom i sredstvom za pranje suđa. Isperite vodom i pustite da se osuši na zraku. Ne perite u stroju za pranje posuđa.
- Operite i osušite mjesto gdje ste miješali lijek.

Ako uzmete više lijeka Norvir nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Norvir, mogu se javiti utrnulost, trnci ili osjećaj bockanja. Ako shvatite da ste uzeli više lijeka Norvir nego što je trebalo, javite se odmah svome liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Norvir

Ako propustite dozu, uzmite tu propuštenu što prije. Ako je blizu vrijeme za uzimanje iduće doze, jednostavno uzmite tu iduću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Norvir

Čak i ako se budete osjećali bolje, nemojte prestati uzimati Norvir a da se prethodno ne posavjetujete sa svojim liječnikom. Uzimanjem lijeka Norvir kao što je preporučeno imate najveće izgleda dogoditi pojavu rezistencije na lijekove.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, i Norvir može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz to, nuspojave lijeka Norvir, kada se koristi s drugim antiretrovirusnim lijekovima, ovise i o tim drugim lijekovima. Stoga je važno da pažljivo pročitate i dio o nuspojavama u uputama o lijeku za te druge lijekove.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol u gornjem ili donjem dijelu želuca
- povraćanje
- proljev (može biti težak)
- mučnina
- navale crvenila, osjećaj vrućine
- glavobolja
- omaglica
- grlobolja
- kašalj
- nadražen želudac ili probavne tegobe
- osjećaj trnaca ili utrnulosti u šakama, stopalima ili oko usana i ustiju
- osjećaj slabosti/umora
- loš okus u ustima
- oštećenje živaca koje može uzrokovati slabost i bol
- svrbež
- osip
- bol u zglobovima i leđima

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- alergijske reakcije, uključujući kožni osip (može biti crven, uzdignut, praćen svrbežom), jako oticanje kože i drugih tkiva
- nesanica (insomnija)
- tjeskoba
- povišen kolesterol
- povišeni trigliceridi
- giht
- krvarenje u želucu
- upala jetre i žuta boja kože ili bjeloočnica
- učestalije mokrenje
- smanjena bubrežna funkcija
- napadaji
- snižene razine trombocita
- žeđ (dehidracija)
- neuobičajeno jake menstruacije
- vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- ulceracija usta
- bol, osjetljivost ili slabost mišića
- vrućica
- gubitak tjelesne težine
- nalazi laboratorijskih pretraga: promjene nalaza krvnih pretraga (npr. biokemijskih pokazatelja i krvne slike)
- smetenost
- poteškoće u koncentraciji
- nesvjestica
- zamagljen vid
- oticanje šaka i stopala
- visok krvni tlak
- nizak krvni tlak i osjećaj nesvjestice pri uspravljanju
- hladnoća u šakama i stopalima
- akne

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- srčani udar
- šećerna bolest
- zatajenje bubrega

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teška ili za život opasna kožna reakcija, uključujući pojavu mjehurića (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksija)
- visoke razine šećera u krvi

Nepoznate: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci

Recite svome liječniku ako imate mučninu ili povraćate, ili ako imate bolove u želucu, jer to mogu biti znakovi upale gušterače. Također kažite liječniku ako se jave ukočenost i tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu) i otežano kretanje jer to mogu biti znakovi osteonekroze. Pogledajte i dio **2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir.**

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B bilo je prijava pojačanog krvarenja za vrijeme uzimanja ovog lijeka ili drugih inhibitora proteaza. Dogodi li se to Vama, odmah potražite savjet liječnika.

U bolesnika koji su uzimali Norvir bilo je prijava poremećenih nalaza jetrene funkcije, hepatitisa (upala jetre) i rijetko žutice. Neki su bolesnici bolovali od drugih bolesti ili su uzimali druge lijekove. U bolesnika s bolešću jetre ili hepatitisom može se bolest jetre pogoršati.

Bilo je prijava boli, osjetljivosti i slabosti u mišićima, posebno pri uzimanju lijekova za snižavanje kolesterola u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. U rijetkim su slučajevima ti mišićni poremećaji bili ozbiljni (rabdomioliza). U slučaju neobjašnjivih ili neprekidnih bolova, osjetljivosti, slabosti ili grčeva u mišićima, prestanite uzimati lijek i što prije se javite svome liječniku ili u hitnu službu najbliže bolnice.

Jave li se pri uzimanju lijeka Norvir bilo koji simptom koji upućuje na alergijsku reakciju, poput osipa, koprivnjače ili otežanog disanja, o tome što prije obavijestite svog liječnika.

Pogorša li se bilo koja nuspojava, ili ako zamijetite nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, molimo javite se svome liječniku, ljekarniku ili hitnoj službi, a ako je riječ o hitnom slučaju, odmah potražite liječničku pomoć.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Norvir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Norvir prašak za oralnu suspenziju se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Norvir prašak za oralnu suspenziju čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da prašak nije bež/svijetlo žute do žute boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Norvir sadrži

- Djelatna tvar je ritonavir. Jedna vrećica lijeka Norvir sadrži 100 mg ritonavira.
- Drugi sastojci su kopovidon, sorbitanlaurat, bezvodni, koloidni silicijev dioksid.

Kako Norvir izgleda i sadržaj pakiranja

Norvir prašak za oralnu suspenziju dolazi u pojedinačnim vrećicama koje sadrže 100 mg ritonavira. U kutiji se nalazi 30 vrećica zajedno s 1 čašom za miješanje i 2 dozirne štrcaljke za usta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Norvir dolazi i u obliku filmom obloženih tableta koje sadrže 100 mg ritonavira.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Njemačka
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku molimo obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: + 359 2 90 30 430

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharma (ZAM) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA Tel: + 371 67605000

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 SRL
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družbad.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Norvir 100 mg filmom obložene tablete ritonavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Norvir i za što se koristi
2. Što morate znate prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir
3. Kako uzimati Norvir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Norvir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Norvir i za što se koristi

Norvir sadrži djelatnu tvar ritonavir. Norvir je inhibitor proteaza koji se koristi za kontrolu HIV-infekcije. Norvir se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV (antiretroviroci) za kontrolu HIV-infekcije koju imate. Liječnik će s Vama raspraviti o tome koja je kombinacija lijekova za Vas najbolja.

Norvir je namijenjen za liječenje djece u dobi od 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. *acquired immunodeficiency syndrome*).

2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir

Nemojte uzimati Norvir

- ako ste alergični na ritonavir ili neki drugi sastojak lijeka Norvir (pogledajte dio 6).
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako trenutno uzimate bilo koji od ovih lijekova:
 - astemizol ili terfenadin (obično se koriste za liječenje simptoma alergije – ti se lijekovi možda mogu nabaviti i bez liječničkog recepta);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (koriste se za regulaciju nepravilnih otkucaja srca);
 - dihidroergotamin, ergotamin (koriste se za liječenje migrenske glavobolje);
 - ergonovin, metilergonovin (koriste se za zaustavljanje pretjeranog krvarenja koje može nastupiti nakon porođaja ili pobačaja);
 - klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ili oralni (uzet kroz usta) midazolam (koristi se za spavanje i/ili ublažavanje tjeskobe);
 - klozapin, pimoqid (koriste se za liječenje nenormalnih misli ili osjećaja);
 - kvetiapin (koristi se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);

- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- petidin, piroksikam, propoksifen (koriste se za ublažavanje boli);
- cisaprid (koristi se za uklanjanje određenih želučanih smetnji);
- rifabutin (koristi se za sprječavanje/liječenje određenih infekcija)*;
- vorikonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)*;
- simvastatin, lovastatin (koriste se za snižavanje kolesterola u krvi);
- neratinib (koristi se za liječenje raka dojke);
- lomitapid (koristi se za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (koristi se za liječenje povećane prostate);
- fusidatnu kiselinu (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija);
- sildenafil, ako imate plućnu bolest koja se naziva plućna arterijska hipertenzija, koja otežava disanje; bolesnici koji nemaju tu bolest mogu, pod liječničkim nadzorom, uzimati sildenafil za liječenje impotencije (erektilna disfunkcija) (pogledajte i dio **Drugi lijekovi i Norvir**);
- avanafil ili vardenafil (koristi se za liječenje erektilne disfunkcije)
- kolhicin (lijek koji se koristi za liječenje gihta) ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Norvir**);
- pripravke koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) jer oni mogu prekinuti ispravno djelovanje lijeka Norvir; gospina trava često se koristi u biljnim pripravcima koje možete nabaviti bez recepta.

* Vaš liječnik možda odluči da uzimate rifabutin i/ili vorikonazol s lijekom Norvir kao pojačivačem (u manjoj dozi), no Norvir u punoj dozi ne smije se uzimati zajedno s ta dva lijeka.

Ako trenutno uzimate bilo koji od tih lijekova, upitajte liječnika možete li uzimati drugi lijek za vrijeme dok uzimate Norvir.

Za informacije o uzimanju određenih drugih lijekova zbog kojih je nužan poseban oprez, molimo pogledajte i popis lijekova u dijelu „Drugi lijekovi i Norvir“.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja lijeka Norvir.

Važne informacije

- Ako Norvir uzimate u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, važno je da pažljivo pročitate i upute o lijeku priložene tim drugim lijekovima. One mogu sadržavati dodatne informacije o situacijama u kojima Norvir trebate izbjegavati. Imate li dodatnih pitanja o lijeku Norvir (ritonavir) ili o drugim lijekovima koji su Vam propisani, molimo obratite se svome liječniku ili ljekarniku.
- Norvir nije lijek za izlječenje HIV-infekcije ni AIDS-a.
- Osobe koje uzimaju Norvir mogu svejedno razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-infekcijom ili s AIDS-om. Stoga je važno da za vrijeme dok uzimate Norvir ostanete pod nadzorom svog liječnika.

Recite svom liječniku ako ste imali/imate:

- Preboljelu **bolest jetre**.
- **Hepatitis B ili C** i liječite se kombinacijom antiretrovirusnih lijekova, jer ste izloženi većem riziku od teške i možda za život opasne reakcije zbog učinka na jetru. Možda će biti potrebno redovito obavljanje krvnih pretraga kako bi provjerili da li je funkcija Vaše jetre uredna.
- **Hemofiliju**, jer je bilo prijava pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom koji uzimaju ovu vrstu lijekova (inhibitore proteaza). Razlog tome nije poznat. Možda će Vam trebati dodatni lijek za pospješivanje zgrušavanja krvi (faktor VIII), kako bi se kontroliralo krvarenje.

- **Eretilnu disfunkciju**, jer lijekovi koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije mogu izazvati hipotenziju i produženu erekciju.
- **Šećernu bolest**, jer je bilo prijava pogoršanja ili razvoja šećerne bolesti (dijabetes melitus) u nekih bolesnika koji su uzimali inhibitore proteaza.
- **Bolest bubrega**, jer će Vaš liječnik možda trebati provjeriti doze drugih lijekova koje uzimate (npr. inhibitori proteaza).

Recite svom liječniku ako iskusite:

- **Proljev ili povraćanje** koji ne prolaze (ustrajni), jer to može oslabiti djelovanje lijekova koje uzimate.
- **Mučnina, povraćanje ili bol u želucu**, jer to mogu biti znakovi upale gušterače (pankreatitis). U nekih se bolesnika koji uzimaju Norvir mogu javiti ozbiljne poteškoće s gušteračom. Recite to što prije svom liječniku ako se to odnosi na Vas.
- **Simptomi infekcije** – Odmah o tome obavijestite svog liječnika. Neki bolesnici s uznapredovalom HIV-infekcijom (AIDS), koji potom počnu liječenje HIV-infekcije, mogu razviti simptome infekcija koje su imali u prošlosti, iako ni ne znaju da su ih imali. Vjeruje se da se to događa zato što se imunološki odgovor tijela oporavlja i pomaže tijelu u borbi protiv tih infekcija.
 Nakon što počnete primjenjivati lijekove za liječenje Vaše HIV-infekcije, uz oportunističke infekcije također se mogu javiti i autoimuni poremećaji (stanja u kojima imunološki sustav napada vlastito zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako zamijetite simptome infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u rukama i stopalima te se širi prema trupu, palpitacija, tremora ili hiperaktivnosti, molimo odmah se obratite svom liječniku kako bi zatražili potrebno liječenje.
- **Ukočenost, tupi bolovi i probadanje u zglobovima** (osobito u kukovima, koljenima i ramenima) i otežani pokreti. Recite to liječniku jer to može biti znak komplikacije koja dovodi do raspadanja kosti (osteonekroza). Neki bolesnici koji uzimaju brojne antiretrovirusne lijekove mogu razviti tu bolest.
- **Bol, osjetljivost ili slabost mišića**, osobito u kombinaciji s uzimanjem antiretrovirusnih lijekova, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. Ti mišićni poremećaji mogu u rijetkim slučajevima biti ozbiljni (pogledajte dio 4. **Moguće nuspojave**).
- **Omaglica, ošamućenost, epizode kratkotrajne nesvjesticice ili abnormalni otkucaji srca**. U nekih bolesnika koji uzimaju Norvir mogu se javiti promjene elektrokardiograma (EKG). Recite svome liječniku ako imate srčanu manju ili poremećaj provodljivosti.
- Ako ste na bilo koji način zabrinuti za svoje zdravlje, raspravite o tome sa svojim liječnikom čim budete mogli.

Djeca i adolescenti

Norvir se ne preporučuje djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Norvir

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neke lijekove nikako ne smijete uzimati zajedno s lijekom Norvir. Oni su navedeni ranije u dijelu 2 u odjeljku „**Nemojte uzimati Norvir**“. Neke druge lijekove smijete uzimati samo pod posebnim uvjetima, kao što je opisano niže.

Niže navedena upozorenja vrijede kada se Norvir uzima u punoj dozi. No ta upozorenja mogu vrijediti i kada se Norvir uzima u nižim dozama (kao pojačivač) s drugim lijekovima.

Recite svom liječniku ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova, jer je uz njih potreban poseban oprez.

- **Sildenafil ili tadalafil** za impotenciju (erektilna disfunkcija).

Možda će trebati smanjiti dozu i/ili učestalost uzimanja tih lijekova, da se izbjegnu hipotenzija i produžena erekcija. Ako bolujete od plućne arterijske hipertenzije, Norvir ne smijete uzimati istodobno sa sildenafilom (pogledajte i dio 2. **Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir**). Recite svom liječniku ako uzimate tadafafil za plućnu arterijsku hipertenziju.

Kolhicin (za liječenje gihta) jer Norvir može povisiti razine ovog lijeka u krvi. Ne smijete uzimati Norvir s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio „**Nemojte uzimati Norvir**“ gore).

- **Digoksin** (lijek za srce). Liječnik će možda morati prilagoditi dozu digoksina i pratiti Vas za vrijeme dok uzimate digoksin i Norvir, kako bi se izbjegli problemi sa srcem.
- **Hormonski kontraceptivi** koji sadržavaju etinilestradiol, jer Norvir može smanjiti učinkovitost tih lijekova. Umjesto njih preporučuje se korištenje kondoma ili druge nehormonske metode kontracepcije. Uzimate li tu vrstu hormonskog kontraceptiva i Norvir, možda primijetite da je i menstrualno krvarenje postalo neredovito.
- **Atorvastatin ili rosuvastatin** (za visok kolesterol), jer Norvir može povisiti razine tih lijekova u krvi. Porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego počnete uzimati bilo koji lijek za sniženje kolesterola i Norvir (pogledajte i „**Nemojte uzimati Norvir**“ u tekstu gore).
- **Steroidi** (npr. deksametazon, flutikazonpropionat, prednizolon, triamcinolon), jer Norvir može povisiti razine tih lijekova u krvi, što može izazvati pojavu Cushingova sindroma (stvaranje okruglog lica) i smanjiti stvaranje hormona kortizola. Liječnik će možda željeti smanjiti dozu steroida ili pažljivije pratiti nuspojave.
- **Trazodon** (lijek za depresiju), jer se pri njegovu uzimanju s lijekom Norvir mogu javiti nuspojave poput mučnine, omaglice, niskog krvnog tlaka i nesvjestice.
- **Rifampicin i sakvinavir** (prvi se daje za tuberkulozu, drugi za HIV), jer može nastupiti ozbiljno oštećenje jetre kada se ti lijekovi uzimaju s lijekom Norvir.
- **Bosentan, riocigvat** (lijekovi za plućnu arterijsku hipertenziju) jer Norvir može povisiti razinu tog lijeka u krvi.

Neki se lijekovi ne smiju miješati s lijekom Norvir jer se njihovi učinci mogu pojačati ili oslabiti ako se uzimaju zajedno. U nekim će slučajevima Vaš liječnik možda ocijeniti potrebnim da obavite određene pretrage, da promijeni dozu ili da Vas redovito prati. Zato mu trebate reći ako uzimate bilo koji lijek, uključujući one koje ste sami nabavili, kao i biljne pripravke, no posebno je važno da ga obavijestite ako uzimate koji od ovih lijekova:

- amfetamin ili derivate amfetamina;
- antibiotike (npr. eritromicin, klaritromicin);
- lijekove za rak (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklaks, vinkristin, vinblastin);
- lijekove za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatinib);
- antikoagulanse (npr. rivaroksaban, vorapaksar, varfarin);
- antidepresive (npr. amitriptilin, dezipramin, fluoksetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon);
- protugljivične lijekove (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminike (npr. loratidin, feksofenadin);
- antiretrovirusne lijekove, uključujući inhibitore HIV-proteaza (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir), nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz, nevirapin) i druge (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin i delamanid);
- antivirusni lijek za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir i simeprevir);
- lijek za tjeskobu, buspiron;
- lijekove za astmu, teofilin, salmeterol;
- atovakon, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta upale pluća i malarije;
- buprenorfin, koji se koristi za liječenje kronične boli;
- bupropion, koji se koristi za odvikavanje od pušenja;

- lijekove za epilepsiju (npr. karbamazepin, divalproeks, lamotrigin, fenitoin);
- lijekove za srce (npr. dizopiramid, meksiletin i antagonisti kalcijevih kanala, poput amlodipina, diltiazema i nifedipina);
- imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- morfin i njemu slične lijekove, koji se koriste za liječenje jake boli (npr. metadon, fentanil);
- pilule za spavanje (npr. alprazolam, zolpidem) i midazolam u injekcijama;
- trankvilizatore (npr. haloperidol, risperidon, tioridazin);
- kolhicin, lijek za liječenje gihta.

Neke lijekove nikako ne smijete uzimati s lijekom Norvir. Oni su navedeni u dijelu 2, u odjeljku „**Nemojte uzimati Norvir**“.

Uzimanje hrane i pića s lijekom Norvir

Norvir se preporučuje uzimati s hranom.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, vrlo je važno da se obratite svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Postoji mnogo podataka o primjeni ritonavira (djelatni sastojak lijeka Norvir) tijekom trudnoće. Trudnice su primale ritonavir nakon prva tri mjeseca trudnoće uglavnom u manjim dozama (kao pojačivač) zajedno s drugim inhibitorima proteaza. Čini se da Norvir ne povećava izgleda za pojavu urođenih mana u usporedbi s općom populacijom.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se HIV infekcija može prenijeti na dijete putem majčinog mlijeka.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Norvir može izazvati omaglicu. Ako Vam se to dogodi nemojte upravljati vozilima i strojevima.

Norvir sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Norvir

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uzmite ovaj lijek jednom ili dva puta na dan, svaki dan s hranom.

Važno je Norvir tablete progutati cijele i ne žvakati, lomiti ni drobiti ih.

Preporučene doze lijeka Norvir:

- ako se Norvir koristi za pospješavanje učinaka drugih lijekova za HIV, uobičajena doza za odrasle je 1 do 2 tablete jedanput ili dva puta na dan. Više potankosti o preporučenim dozama, uključujući doziranje u djece, naći ćete u uputi o lijeku za lijek u kombinaciji s kojim se Norvir daje.
- ako Vam liječnik propiše punu dozu, odrasli će možda početi uzimati po 3 tablete ujutro i 3 tablete 12 sati kasnije, postupno povećavajući dozu tijekom razdoblja od najviše 14 dana, do

pune doze od 6 tableta dva puta na dan (ukupno 1200 mg dnevno). Liječenje djece (2 – 12 godina) počinje dozom manjom od te se i ona postupno povećava do one maksimalno dopuštene za njihovu težinu.

Liječnik će Vam objasniti koju dozu uzimati.

Norvir morate uzimati svaki dan kako bi se kontrolirao HIV, bez obzira na to koliko se bolje osjećate. Bude li Vas koja nuspojava sprječavala da uzimate Norvir prema uputi, odmah to recite svom liječniku. Za vrijeme dok traje proljev, liječnik će možda odlučiti da Vas treba dodatno motriti.

Uvijek imajte pri ruci dovoljno lijeka Norvir, tako da Vam ne ponestane. Kada putujete ili morate ostaniti u bolnici, uvijek pazite da imate dovoljno lijeka Norvir do pribavljanja nove zalihe.

Ako uzmete više lijeka Norvir nego što ste trebali

Uzmete li previše lijeka Norvir, mogu se javiti utrnulost, trnci ili osjećaj bockanja. Ako shvatite da ste uzeli više lijeka Norvir nego što je trebalo, javite se odmah svome liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Norvir

Ako propustite dozu, uzmite tu propuštenu što prije. Ako je blizu vrijeme za uzimanje iduće doze, jednostavno uzmite tu iduću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Norvir

Čak i ako se budete osjećali bolje, nemojte prestati uzimati Norvir a da se prethodno ne posavjetujete sa svojim liječnikom. Uzimanjem lijeka Norvir kao što je preporučeno imate najveće izgleda odgoditi pojavu rezistencije na lijekove.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, i Norvir može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz to, nuspojave lijeka Norvir, kada se koristi s drugim antiretrovirusnim lijekovima, ovise i o tim drugim lijekovima. Stoga je važno da pažljivo pročitate i dio o nuspojavama u uputama o lijeku za te druge lijekove.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol u gornjem ili donjem dijelu želuca
- povraćanje
- proljev (može biti težak)
- mučnina
- navale crvenila, osjećaj vrućine
- glavobolja
- omaglica
- grlobolja
- kašalj
- nadražen želudac ili probavne tegobe
- osjećaj trnaca ili utrnulosti u šakama, stopalima ili oko usana i ustiju
- osjećaj slabosti/umora
- loš okus u ustima
- oštećenje živaca koje može uzrokovati slabost i bol
- svrbež
- osip
- bol u zglobovima i leđima

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- alergijske reakcije, uključujući kožni osip (može biti crven, uzdignut, praćen svrbežom), jako oticanje kože i drugih tkiva
- nesanica (insomnija)
- tjeskoba
- povišen kolesterol
- povišeni trigliceridi
- giht
- krvarenje u želucu
- upala jetre i žuta boja kože ili bjeloočnica
- učestalije mokrenje
- smanjena bubrežna funkcija
- napadaji
- snižene razine trombocita
- žeđ (dehidracija)
- neuobičajeno jake menstruacije
- vjetrovi (flatulencija)
- gubitak apetita
- ulceracija usta
- bol, osjetljivost ili slabost mišića
- vrućica
- gubitak tjelesne težine
- nalazi laboratorijskih pretraga: promjene nalaza krvnih pretraga (npr. biokemijskih pokazatelja i krvne slike)
- smetenost
- poteškoće u koncentraciji
- nesvjestica
- zamagljen vid
- oticanje šaka i stopala
- visok krvni tlak
- nizak krvni tlak i osjećaj nesvjestice pri uspravljanju
- hladnoća u šakama i stopalima
- akne

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- srčani udar
- šećerna bolest
- zatajenje bubrega

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teška ili za život opasna kožna reakcija, uključujući pojavu mjehurića (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaksija)
- visoke razine šećera u krvi

Nepoznate: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci

Recite svome liječniku ako imate mučninu ili povraćate, ili ako imate bolove u želucu, jer to mogu biti znakovi upale gušterače. Također kažite liječniku ako se jave ukočenost i tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu) i otežano kretanje jer to mogu biti znakovi osteonekroze. Pogledajte i dio 2. **Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Norvir.**

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B bilo je prijava pojačanog krvarenja za vrijeme uzimanja ovog lijeka ili drugih inhibitora proteaza. Dogodi li se to Vama, odmah potražite savjet liječnika.

U bolesnika koji su uzimali Norvir bilo je prijava poremećenih nalaza jetrene funkcije, hepatitisa (upala jetre) i rijetko žutice. Neki su bolesnici bolovali od drugih bolesti ili su uzimali druge lijekove. U bolesnika s bolešću jetre ili hepatitisom može se bolest jetre pogoršati.

Bilo je prijava boli, osjetljivosti i slabosti u mišićima, posebno pri uzimanju lijekova za snižavanje kolesterola u kombinaciji s antiretrovirusnim lijekovima, uključujući inhibitore proteaza i analoge nukleozida. U rijetkim su slučajevima ti mišićni poremećaji bili ozbiljni (rabdomioliza). U slučaju

neobjašnjivih ili neprekidnih bolova, osjetljivosti, slabosti ili grčeva u mišićima, prestanite uzimati lijek i što prije se javite svome liječniku ili u hitnu službu najbliže bolnice.

Jave li se pri uzimanju lijeka Norvir bilo koji simptom koji upućuje na alergijsku reakciju, poput osipa, koprivnjače ili otežanog disanja, o tome što prije obavijestite svog liječnika.

Pogorša li se bilo koja nuspojava, ili ako zamijetite nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, molimo javite se svome liječniku, ljekarniku ili hitnoj službi, a ako je riječ o hitnom slučaju, odmah potražite liječničku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Norvir

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Norvir se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na posebnoj temperaturi. Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Norvir sadrži

- Djelatna tvar je ritonavir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg ritonavira.
- Drugi sastojci u tableti su: kopovidon, sorbitanlaurat, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni, koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat.
- Ovojnicu tablete čine: hipromeloza, titanijev dioksid, makrogoli, hidroksipropilceluloza, talk, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, polisorbitat 80.

Kako Norvir izgleda i sadržaj pakiranja

Norvir filmom obložene tablete su bijele s utisnutim kodom "NK" na jednoj strani.

Dostupne su tri veličine pakiranja Norvir tableta:

- 1 boca sa 30 tableta
- 1 boca sa 60 tableta
- Višestruko pakiranje sadrži 3 boce od kojih svaka sadrži 30 filmom obloženih tableta (90 tableta)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Norvir dolazi i u obliku praška za oralnu suspenziju koji sadrži 100 mg ritonavira.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku molimo obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: + 359 2 90 30 430

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: +214 4165 555

España

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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.

Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: + 39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: + 371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda..

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie SRL

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družbad.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>