

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Norvir 100 mg por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy tasak belsőleges szuszpenzióhoz való por 100 mg ritonavirt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Bézs/halványsárga, sárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ritonavir más antiretrovirális szerekkel kombinálva HIV-1-vírussal fertőzött betegek kezelésére javallt (felnőttek és 2 éves, illetve ennél idősebb gyermekek).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ritonavirt csak a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosok alkalmazhatják.

Adagolás

A ritonavir adása farmakokinetikai hatásnövelő szerként

Ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásnövelő szerként egy másik proteáz-inhibitorral alkalmazzák, akkor az adott proteáz-inhibitor Alkalmazási előírását is el kell olvasni!

Az alábbi HIV-1-proteáz-inhibitorokat engedélyezték a ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásnövelő szerrel, való együttes alkalmazásra, a megadott dózisokban:

Felnőttek

Amprenavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Atazanavir (napi egyszer 300 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg)

Fozamprenavir (napi kétszer 700 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Lopinavirt és ritonavirt tartalmazó összetett készítmény (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg vagy 800 mg/200 mg

Szakvinavir (napi kétszer 1000 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél. Bevezető kezelés a korábban antiretrovirális kezelést nem kapott betegeknél az első 7 napban napi kétszer 500 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel, majd napi kétszer 1000 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel.

Tipranavir (napi kétszer 500 mg) ritonavirrel (napi kétszer 200 mg) (tipranavirt ritonavirrel nem szabad alkalmazni korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél).

Darunavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) antiretrovirális kezelést már kapott betegeknél. A darunavir (naponta egyszer 800 mg) ritonavirrel (naponta egyszer 100 mg) adható bizonyos, korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél. További információ található a darunavir alkalmazási előírásában a napi egyszeri adagolásról korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél.

Darunavir (napi egyszer 800 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg) az antiretrovirális kezelést még nem kapott betegeknek.

Gyermekek és serdülők

A ritonavirt adása két éves korú és idősebb gyermekeknek ajánlott. További dózisajánlások tekintetében olvassa el a ritonavirrel történő együttes alkalmazásra engedélyezett egyéb proteázgátlók alkalmazási előírásait.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Mivel a ritonavir elsősorban a májban metabolizálódik, a ritonavir, mint farmakokinetikai hatásművelő körülményekkel alkalmazható lehet veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, az együtt adott konkrét proteáz-inhibitorral függően. Ennek ellenére, mivel a ritonavir vese-clearance-e elhanyagolható, veseelégtelenségben szenvedő betegeknek nem várható a teljes-clearance csökkenése. A veseelégtelenségben szenvedő betegek vonatkozó specifikus adagolási utasítások tekintetében olvassa el az együtt adott proteáz-inhibitor (PI) alkalmazási előírását.

Májkárosodás

A ritonavir nem adható farmakokinetikai hatásművelőként dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont). Nem dekompenzált, stabil, súlyos májkárosodásban (Child-Pugh szerinti C stádium) szenvedő betegek végzett farmakokinetikai vizsgálatok hiányában óvatosság szükséges, ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásművelő szerként használjuk, minthogy az együtt adott PI szintjének növekedése következhet be. A ritonavir farmakokinetikai hatásművelő szerként májelégtelenségben szenvedő betegeknek való alkalmazására vonatkozó speciális ajánlások függenek az egyidejűleg alkalmazott proteáz-inhibitorral. Ezen betegpopuláció kezelésére vonatkozó speciális adagolási utasítást az együtt adott PI alkalmazási előírásában át kell tekinteni.

A ritonavir adagolása antiretrovirális szerként

Felnőttek

A Norvir belsőleg szuszpenzióhoz való por ajánlott napi adagja 600 mg (hat tasak) naponta kétszer, szájon át, lehetőleg étkezés közben bevéve.

A kezelés kezdetén a dózis fokozatos növelésével elősegíthető a beteg készítmény iránti toleranciájának javítása. A kezelést 3 napig adagolt, napi 2-szer 300 mg-mal (három tasak) kell kezdeni, és napi 2-szer 100 mg (egy tasak) dózissal, 14 napon belül napi 2-szer 600 mg-ra kell növelni. A betegek a dózisemelés során napi 2-szer 300 mg dózisú kezeléssel 3 napnál hosszabb időn át nem maradhatnak.

A dózisok elkészítésére vonatkozó további információkért lásd alább az „Alkalmazás módja” című részt és a 6.6 pontot.

Gyermekek és serdülők (2 éves és idősebb)

A Norvir belsőleg szuszpenzióhoz való por ajánlott dózisa gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 350 mg/m² szájon át, és a napi dózis a kétszer 600 mg-ot nem haladhatja meg. Kezdő adagként a Norvir-t 250 mg/m² dózisban kell alkalmazni, majd 2-3 naponként 2-szer 50 mg/m²-rel kell emelni.

Gyermekgyógyászati adagolási útmutató a Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való porhoz
(100 mg/10 ml szuszpenzióból előállítva) *†

Testfelszín* (m ²)	Napi kétszeri dózis 250 mg/m ²	Napi kétszeri dózis 300 mg/m ²	Napi kétszeri dózis 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 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 ml (250 mg)	30 ml (300 mg)	35 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 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*9,4 ml folyadék hozzáadásával, a szuszpenzió koncentrációja 10 mg/ml lesz.

† Egyes esetekben a térfogatot és/vagy a dózist módosították, hogy az ajánlott végső dózist és adagolási térfogatot biztosítsák.

A testfelszín a következő egyenlettel számolható ki: $\text{Testfelszín m}^2 = \sqrt{(\text{Magasság (cm)} \times \text{testtömeg (ttkg)}) / 3600}$

A fenti táblázatban nem szereplő testfelszín területéhez tartozó beadandó gyógyszer mennyiség (ml) kiszámításához a testfelszín területét kell megszorozni: 250 mg/m² dózist 25-tel, a 300 mg/m² dózist 30-cal.

A dózis elkészítésére vonatkozó további információkért lásd alább az „Alkalmazás módja” című részt és a 6.6 pontot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Farmakokinetikai adatok alapján idős betegeknél nincs szükség dózismódosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Jelenleg nem állnak rendelkezésre ezen betegpopulációra jellemző adatok és ezért nincs lehetőség speciális dózis ajánlására. Mivel a ritonavir vese clearance-e elhanyagolható, vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem várható a teljes test-clearance csökkenése. Mivel a ritonavir nagy mértékben kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a hemodialízis vagy peritoneális dialízis jelentős mértékben távolítaná el azt a szervezetből.

Májkárosodás

A ritonavir első-sorban a májban metabolizálódik és azon keresztül eliminálódik. Farmakokinetikai adatok alapján enyhe és közepes fokú májkárosodás esetén az adagolás megváltoztatása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Ritonavir súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem adható (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Norvir biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az 5.1 és 5.2 pontokban találhatóak, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való por szájon át alkalmazandó készítmény, lágy ételekre (almapüré vagy vanília puding) öntve vagy folyadékba keverve (víz, csokoládés tej vagy gyermektápszer) alkalmazható. A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való por előkészítésével és beadásával kapcsolatos további információkért lásd a 6.6 pontot. A fenti, az elkészítésre vonatkozó ajánlásoktól való eltérés a az egészségügyi szakember vagy a felhasználó felelőssége.

A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való port étellel együtt kell bevenni. A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való por keserű utóíze csökkenthető, ha közvetlenül a gyógyszer bevétele után mogyoróvajjal, mogyorókrémmel vagy feketeribizli szörpöt fogyaszt.

A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való por előírt adagja tápszondán keresztül is beadható, miután vízzel összekeverték a 6.6 pontban leírtaknak megfelelően. A gyógyszer beadásakor kövesse a tápszonda utasításait.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Amennyiben a ritonavirt más proteáz-inhibitor szerek farmakokinetikai hatásnövelőjeként alkalmazzák, az együtt adott proteáz-inhibitor alkalmazási előírásának ellenjavallatokra vonatkozó részét el kell olvasni.

A ritonavir farmakokinetikai hatásnövelőként vagy antiretrovirális szerként nem adható dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek.

In vitro és *in vivo* tanulmányok kimutatták, hogy a ritonavir erős inhibitora a CYP3A- és CYP2D6-által közvetített biotranszformációknak. Az alábbi gyógyszerek ritonavirral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, és ha csak nincs egyéb magyarázat, a kontraindikáció alapja, hogy a ritonavir az egyidejűleg adott gyógyszer metabolizmusát gátolhatja, ami az együtt adott gyógyszerrel szembeni fokozott expozícióját és a klinikailag jelentős mellékhatások kockázatát eredményezi.

A ritonavir enzimmoduláló hatása függhet a dózistól. Bizonyos gyógyszereknél az ellenjavallatoknak sokkal nagyobb jelentősége van, amikor a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák, mint amikor a ritonavirt farmakokinetikai hatásnövelő szerként használják (pl. rifabutin és vorikonazol):

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szintje emelkedett vagy csökkent		
α_1 -adrenoceptor antagonisták	Alfuzozin	Megnő az alfuzozin plazmakoncentrációja, mely súlyos hipotóniához vezethet (lásd 4.5 pont).
Analgetikumok	Petidin, piroxikám, propoxifen	Megnő a norpetidin, piroxikám, propoxifen plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen szerek okozta súlyos légzésdepresszió vagy hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib plazmakoncentráció növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. a májtoxicitás kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózistitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Antiarrhythmias szerek	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Megnő az amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen szerek okozta arrhythmia vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antibiotikumok	Fuzidinsav	Megnő a fuzidinsav és a ritonavir plazmakoncentrációja.
Gombaellenes szer	Vorikonazol	A ritonavir (naponta kétszer vagy többször 400 mg) és vorikonazol együtt adása ellenjavallt a vorikonazol plazmakoncentrációjának csökkenése és az esetleges hatásvesztés miatt (lásd 4.5 pont).
Köszvényellenes szerek	Kolchicin	Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Megnő az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja. Ezért fokozódik az ezen szerek okozta súlyos arrhythmia kockázata.
Antimycobacterialis szerek	Rifabutin	Ritonavir antiretrovirális szerként való (napi kétszer 500 mg) egyidejű alkalmazása rifabutinnal, a rifabutin megnövekedett szérumkoncentrációja miatt és a mellékhatások kockázata miatt, beleértve az uveitist (lásd 4.4 pont). A ritonavir, mint farmakokinetikai hatásművelő rifabutinnal való együttadására vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.5 pontban.
Antipszichotikumok/ Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Klozapin, pimoizid	Klozapin és pimoizid megnövekedett plazmakoncentrációja. Ezáltal megnő az ezen szerek okozta súlyos hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami comához vezethet. Az egyidejű alkalmazás kvetiapinnal ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergot származékok	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Az ergot származékok megnövekedett plazmakoncentrációja akut ergototoxicitáshoz vezet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát.

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Gastrointestinalis motilitásra ható szerek	Cizaprid	Megnő a cizaprid plazmakoncentrációja. Ily módon ettől a szertől megnő a súlyos arrythmiák kockázata.
Lipidszint-módosító szerek		
HMG Co-A redukáz-inhibitorok	Lovasztatin, szimvasztatin	Megnő a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont). Megnő a myopathia kockázata, beleértve a rhabdomyolysist (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP)-inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).
PDE5 inhibitorok	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafilil	Ellenjavallt, ha kizárólag a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák. Megnő a sildenafilil plazmakoncentrációja. Ezért nő a sildenafilillal összefüggő nemkívánatos események lehetősége (közéjük tartozik a hypotensio és az ájulás). Az erectilis dysfunctió betegeknel a sildenafilillal történő együttes alkalmazást lásd 4.4 és 4.5 pont.
	Vardenafil	Megnövekedett vardenafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Szedatívumok/hipnotikumok	Klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám	Megemelkedett klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám plazmakoncentráció. Ezért ezektől a szerektől az extrém szedáció és a légzésdepresszió kockázata megnő. (A parenterális midazolámra vonatkozó figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban)
A ritonavir szintje csökken		
Gyógynövénykészítmények	Közönséges orbáncfű	Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmú gyógynövénykészítmények, a ritonavir csökken plazmakoncentrációjának és csökken klinikai hatásának veszélye miatt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ritonavir nem gyógyítja meg a HIV-1-fertőzést és az AIDS-et. Ritonavirral kezelt, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában részesített betegeken továbbra is kialakulhatnak oportunistá fertőzések, illetve a HIV-1-fertőzés egyéb szövődményei.

Ha más proteáz-gátlókkal (PI) együtt, azok farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából adják a ritonavirt, akkor a választott PI alkalmazására vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket is teljes körűen mérlegelni kell, és ezért tanulmányozni kell a választott PI alkalmazási előírását.

Antiretrovirális szerként, illetve. más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Idült hasmenésben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegek

Hasmenés jelentkezésekor fokozott ellenőrzés javasolt. A kezelés ideje alatt viszonylag sűrűn előforduló hasmenés csökkentheti a ritonavir és más, egyidejűleg adagolt gyógyszerek felszívódását és a kezelés hatékonyságát (a betegek csökkent együttműködése miatt). A ritonavir kezelés során fellépő súlyos, ismétlődő hányás és/vagy hasmenés a veseműködés hanyatlásához vezethet. Ezért ajánlatos monitorozni a károsodott veseműködésű betegek vesefunkcióját.

Haemophilia

Proteáz-inhibitorokkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről, beleértve a spontán bőr alatti haematómát és haemarthrosist. Egyes betegek esetében az addig adottnál nagyobb mennyiségű VIII-as faktort is kellett alkalmazni. A leírt esetek több mint felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után újrakezdték. Az ok/okozati összefüggés lehetősége felmerült, bár a hatásmechanizmus nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzékenység lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Pancreatitis

Pancreatitis gyanúját veti fel, ha kórjelző klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) és laboratóriumi rendellenességek (szérum lipáz vagy amiláz aktivitás fokozódása) jelentkeznek. Az említett panaszok és tünetek észlelésekor meg kell vizsgálni a beteget és pancreatitis kórismézése esetén abba kell hagyni a Norvir kezelést (lásd 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladáso szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mikobaktérium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáso tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúció keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitis) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Májkárosodás

A ritonavir használata ellenjavallt dekompenzált májbetegségben (lásd 4.2 pont). Krónikus hepatitis B- és C-vírusfertőzés miatt kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek esetében nagyobb a súlyos és potenciálisan haláloso hepatikus mellékhatások előfordulásának a valószínűsége. Abban az esetben, ha a beteg a ritonavir használatával egyidőben hepatitis B- vagy C-vírus elleni antivirális kezelésben is részesül kérjük, olvassa el az ezekre a készítményekre vonatkozó Alkalmazási előírásokat.

Már fennálló májkárosodásban (beleértve a krónikus aktív hepatitist) szenvedő betegek esetében a kóros májfunkciós értékek előfordulási gyakorisága magasabb a kombinált antiretrovirális kezelés során. Az ilyen betegek májfunkcióját a szokásos gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. Ha a májfunkció romlása igazolható, mérlegelendő a kezelés megszakítása vagy felfüggesztése.

Vesekárosodás

A ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért károsodott veseműködésű betegek kezelésekor nem várható az egésztest-clearance csökkenése (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenségről, a vesefunkció beszűküléséről, a kreatininszint emelkedéséről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (köztük Fanconi-szindrómáról) számoltak be a klinikai gyakorlatban a tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF) alkalmazásakor (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerelési hiba

Különös figyelmet kell fordítani Norvir dózisának kiszámítására, a gyógyszerrendelés, a gyógyszer kiadás és az adagolásra vonatkozó utasítások megváltoztatására annak érdekében, hogy a gyógyszerelési hibákat és az aluldozírás kockázatát minimalizálni lehessen. Ez különösen fontos csecsemők és kisgyermekes esetén.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. Tanácsolni kell a betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

PR-szakasz megnyúlása

A ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-szakasz csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábbról fennálló ingervezetési zavarban szenvedő, illetve a PR-szakaszt ismerten megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamil vagy atazanavirt) szedő, ritonavir-kezelés alatt álló betegeknél ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A Norvir-t csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatások más gyógyszerekkel

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A következő figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket szem előtt kell tartani, ha a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák. Amennyiben azonban a ritonavirt más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából, 100 mg-os, ill. 200 mg-os dózisban adják, a következő figyelmeztetések és óvintézkedések feltehetően nem érvényesek. Az utóbbi esetben azonban teljes körűen figyelembe kell venni az alkalmazott proteáz-gátlóra vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, ezért a szóban forgó készítmény alkalmazási előírásának 4.4 pontját áttanulmányozva kell eldönteni, hogy az adott kombinációval végzett kezelésre érvényesek-e a következőkben ismertetett tudnivalók.

PDE5-inhibitorok

Különös óvatosság szükséges ritonavirt szedő betegeknél, ha az erectilis dysfunctio kezelésére szildenafilfil vagy tadalafilfil rendelnek. Együttadásuk esetén az utóbbi készítmények koncentrációja jelentősen megemelkedik, aminek eredményeképpen mellékhatások jelentkezhetnek, mint hipotónia és elhúzódó erekció (lásd 4.5 pont). Az avanafil vagy a vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szildenafilfil és a ritonavir együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertoniás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA-reduktáz gátlók

A HMG-CoA-reduktáz gátló szimvasztatin és lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A-függő, ezért ritonavir együttes adása szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal myopathia, ill. rhabdomyolysis fokozott veszélye miatt nem javasolt. Óvatosság szükséges és mérlegelendő a csökkentett dózis ritonavir és az atorvasztatin egyidejű alkalmazása esetén, amit a CYP3A-enzim kisebb mértékben metabolizál. Bár a rosuzvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttadása kapcsán a rosuzvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E

kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Amikor ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval vagy mint antiretrovirális gyógyszerrel adják együtt, az atorvasztatint és a rosuzvasztatint a legalacsonyabb dózisban kell alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatint metabolizmusa nem függ a CYP3A izoenzimtől, és nem várható, hogy kölcsönhatás alakuljon ki a ritonavirrel. Ha HMG-CoA-reduktáz terápia indokolt, használjunk pravasztatint, vagy fluvasztatint (lásd. 4.5 pont).

Kolchicin

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Digoxin

Fokozott óvatosság szükséges, ha digoxint szedő betegnek ritonavirt rendelünk, mivel ritonavir és digoxin együttes adása esetén a digoxin szintjének növekedése várható. A megnövekedett digoxin szint idővel csökkenhet (lásd 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a ritonavir kezelés megkezdésének idején már szedtek digoxint, a digoxin adagját az addig szedett mennyiség felére kell csökkenteni, és a ritonavirral és digoxinnal történő együttes kezelés megkezdése után a betegeket a következő néhány hétben a szokásosnál alaposabban kell megfigyelni.

Azoknál a betegeknél, akik már szedtek ritonavirt a digoxinkezelés megkezdésekor, a digoxin-kezelést a szokásosnál fokozatosabban kell elkezdni. A digoxinszinteket ebben az időszakban a megszokottnál gyakrabban kell ellenőrizni és amennyiben szükséges, a dózist a klinikai és EKG leletek alapján, ill. a digoxin szint értékeknek megfelelően változtatni kell.

Etinilösztradiol

Terápiás, ill. alacsony dózisban adagolva a ritonavir valószínűleg csökkenti az ösztradiol tartalmú fogamzásgátlók hatását és feltehetően a méhvérzés jellemzőit is módosítja, ennél fogva megfontolandó barrier-elvű, vagy más, nem-hormonális fogamzásgátló eljárás alkalmazása.

Glükokortikoidok

Ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttes adása nem ajánlott, kivéve, ha a kezeléssel szembeni potenciális előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

Trazodon

Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben a ritonavirt trazodont szedő betegnek írjuk fel. A trazodon CYP3A4-szubsztrát, és ritonavirral együtt adagolva a trazodon szintjének megemelkedése várható. Egészséges önkénteseken végzett egyszeri adagolású interakciós vizsgálatban mellékhatásként hányingert, szédülést, vérnyomásesést és ájulást tapasztaltak (lásd 4.5 pont).

Rivaroxabán

A vérzés fokozott veszélye miatt a rivaroxabánt szedő betegeknél nem javasolt a ritonavir alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Riociguat

A riociguat expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Vorapaxar

A vorapaxar expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bedakvilin

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát.

Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

Delamanid

A delamanid és egy erős CYP3A-inhibitor (ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolittal szembeni expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Farmakokinetikai hatásnövelőként alkalmazott ritonavir

Az alacsony dózisban adagolt ritonavirral kombinált HIVproteázgátlók kölcsönhatásai a választott proteázgátlótól függően eltérőek lehetnek.

A proteázgátlók kölcsönhatásainak jellemzőit befolyásoló ismert és feltételezett mechanizmusok leírását lásd a 4.5 pontban. Ezen kívül, a választott, hatásfokozás céljából ritonavirral kombinált proteázgátló alkalmazási előírását is célszerű tanulmányozni.

Szakvinavir

A ritonavir napi adagja nem haladhatja meg a 2×100 mg-ot. Ennél nagyobb dózisok alkalmazásakor bizonyítottan megnő a mellékhatások gyakorisága. A szakvinavir és ritonavir kombinált adása súlyos mellékhatásokat idézett elő: elsősorban diabéteszes ketoacidósist, ill. – mindenekelőtt régebb óta fennálló májbetegségben szenvedőkön – májműködési rendellenességeket.

Szakinavirt/ritonavirt ne adjunk rifampicinnel együtt, mert a három gyógyszer együttes adagolása (máj transzaminázszintek emelkedésével jelentkező) súlyos májtoxicitás veszélyével jár (lásd 4.5 pont).

Tipranavir

Amennyiben a tripanavirt együtt alkalmazták 200 mg ritonavirral, klinikai tüneteket okozó hepatitis kialakulásáról, ill. a májműködés dekompenzációjáról, többek között néhány halálesetről számoltak be. A hepatotoxicitás fokozott kockázata miatt, idült B vagy C hepatitisben is szenvedő betegek kezelésekor rendkívül körültekintően kell eljárni.

A ritonavirt nem szabad 2×200 mg-nál alacsonyabb napi dózisban adagolni, mert ebben megváltozhat a gyógyszerkombináció hatásossági profilja.

Fozamprenavir

A fozamprenavir és a ritonavir kombináció klinikai értékelése során legfeljebb 2×100 mg/nap dózisban adagolták a ritonavirt. A ritonavirt nem javallt ennél nagyobb dózisban adni, mert ennek hatására változhat a kombináció biztonságossága.

Atazanavir

Az atazanavir és ritonavir együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-os dózisonál magasabb dózisok esetén klinikailag nem értékelték. A nagyobb ritonavir dózisok alkalmazása megváltoztathatja az atazanavir biztonságossági profilját (cardialis hatások, hyperbilirubinaemia), ezért az nem javasolt. A ritonavir napi egyszeri dózisének 200 mg-ra történő emelése csak abban az esetben vehető fontolóra, ha az atazanavir és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt. Ebben az esetben szoros klinikai monitorozás indokolt. További részletekért kérjük, olvassa el az atazanavir alkalmazási előírását.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az antiretrovirális szerként, illetve más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A ritonavir erősen kötődik számos citokróm P450 (CYP) rendszerhez tartozó izoenzimhez, és gátolhatja az oxidációt a következő sorrendben: CYP3A4 > CYP2D6. A ritonavir együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja a terápiás és a mellékhatásokat. Egyes gyógyszerek esetében (pl. az alprazolám) a ritonavir CYP3A4-gátló hatása idővel csökkenhet. A ritonavir a P-glikoproteinhez is nagy affinitással kötődik és gátolhatja annak működését. A (monoterápiaként adott vagy más proteázgátlókkal kombinált) ritonavir P-glikoproteingátló hatása idővel csökkenhet (pl. digoxin és fexofenadin, lásd később „A ritonavir nem-antiretrovirális gyógyszerekre kifejtett hatásai” című táblázatban). A ritonavir induktorként serkentheti a CYP1A2, a CYP2C8 és CYP2C19 izoenzimek katalizálta glükuronidációt és oxidációt, ily módon fokozva az ezen utakon át metabolizálódó egyes hatóanyagok biotranszformációját. Ez az ilyen hatóanyagokkal szembeni csökkent szisztémás expozícióhoz vezethet, ami csökkentheti vagy lerövidítheti terápiás hatásukat.

Az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása úgyszintén fontos tájékoztatást tartalmaz a farmakokinetikai hatás fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő gyógyszerkölsönhatásokról.

A ritonavir szérumszintjét befolyásoló gyógyszerek

A ritonavir szérumszintje csökkenhet, ha közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel együtt szedik. Ez a hatás a közönséges orbáncfű gyógyszermetabolizáló enzimeket indukáló hatása miatt következik be. Olyan gyógynövénykészítmények, amelyek közönséges orbáncfűvet tartalmaznak, nem adhatók ritonavirrel együtt. Amennyiben a beteg már közönséges orbáncfűvet szed, a gyógyszer szedését abba kell hagyni, és ha mód van rá, a vírusszintet ellenőrizni kell. A ritonavirszint megemelkedhet, ha a közönséges orbáncfű szedése abbamarad. A ritonavir dózisát esetleg be kell állítani. Az enzimindukciós hatás legalább 2 hétig fennmaradhat a közönséges orbáncfű készítmény szedésének abbahagyását követően (lásd 4.3 pont).

Bizonyos gyógyszerek (pl. delavirdin, efavirenz, fenitoin és rifampicin) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a ritonavir szérumszintjét. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat a következő táblázatokban tüntettük fel.

A ritonavir alkalmazása által befolyásolt gyógyszerek

A ritonavir és a proteázgátlók, valamint a proteázgátlókon kívüli más antiretrovirális szerek és egyéb, nem antiretrovirális gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat a következő táblázatokban soroltuk fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
Amprenavir	2×600 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-szörös
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az amprenavir szérumszintje. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján, a 2×600 mg/nap dózisban adott amprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációja biztonságos és hatékony. További információt a kezelőorvos az amprenavir alkalmazási előírásában találhat.				
Atazanavir	1×300 mg/nap	1×100 mg/nap	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11-szeres
			Atazanavir ²	↑ 2-szeres	↑ 3-7-szeres

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az atazanavir szérum szintje. Klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint, korábban már kezelt betegek számára hatékony és biztonságos az 1×300 mg/nap dózisban adott atazanavir és az 1×100 mg/nap ritonavir kombinációja. További információt a kezelőorvos az atazanavir alkalmazási előírásában találhat.				
Darunavir	600 mg/nap	2×100 mg/nap	Darunavir	↑ 14-szeres	
	A ritonavir CYP3A-gátlás következtében növeli a darunavir szérum szintjét. A darunavirt a terápiás hatás biztosítása érdekében ritonavirrel kell együttadni. A ritonavir napi 2×100 mg-nál nagyobb dózisainak darunavirrel történő alkalmazását nem vizsgálták. További információért lásd a darunavir alkalmazási előírását.				
Fozamprenavir	2×700 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir	↑ 2,4-szeres	↑ 11-szeres
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az amprenavir (fozamprenavir metabolit) szérum szintje. Terápiás hatásának érvényesülése érdekében, a fozamprenavirt ritonavirral együtt kell adni. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a 2×700 mg/nap dózisban adagolt fozamprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációja biztonságos és hatékony. 2×100 mg/nap-nál nagyobb ritonavir dózist nem vizsgáltak fozamprenavirral. További információt a kezelőorvos a fozamprenavir alkalmazási előírásában találhat.				
Indinavir	2×800 mg/nap	2×100 mg/nap	Indinavir ³	↑ 178%	N.M.
			Ritonavir	↑ 72%	N.M.
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Indinavir ³	↔	↑ 4-szeres
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az indinavir szérum szintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatékony és biztonságos) dózisa. A ritonavirrel végzett farmakokinetikai hatásvizsgálás napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el. A (2×100 mg/nap) ritonavir és az (2×800 mg/nap) indinavir kombinációját – vesekövesség kialakulásának fokozott kockázata miatt – körültekintően kell alkalmazni.				
Nelfinavir	2×1250 mg/nap	2×100 mg/nap	Nelfinavir	↑ 20-39%	N.M.
	750 mg-os egyszeri adag	2×500 mg/nap	Nelfinavir	↑ 152%	N.M.
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a nelfinavir szérum szintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatékony és biztonságos) dózisa. A farmakokinetikai hatás ritonavir hozzáadásával végzett fokozása napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el.				
Szakvinavir	2×1000 mg/nap	2×100 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 15-szörös	↑ 5-szörös
			Ritonavir	↔	↔
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 17-szörös	N.M.
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a szakvinavir szérum szintje. A szakvinavir csak ritonavirrel együtt adható. Kombinált kezelés esetén, a 2×100 mg/nap ritonavir és 2×1000 mg/nap szakvinavir adásakor, 24 óra alatt érvényesülő szisztémás szakvinavir-expozíció a monoterápiaként, 3×1200 mg dózisban adott szakvinavir adása után észlelhetőhöz hasonló, ill. azt meghaladja. Egy klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknek naponta egyszer 600 mg dózisu rifampicint és 1000 mg szakvinavirt 100 mg ritonavirrel együtt adagoltak naponta kétszer, súlyos hepatocelluláris toxicitást tapasztaltak a transzamináz normálérték felső határának > 20-szoros emelkedésével 1-5 napig tartó adagolást követően. A súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt a szakvinavirt/ritonavirt nem szabad együtt adagolni rifampicinnel. További információt a kezelőorvos a szakvinavir alkalmazási előírásában találhat.				
Tipranavir	2×500 mg/nap	2×200 mg/nap	Tipranavir	↑ 11-szeres	↑ 29-szeres
			Ritonavir	↓ 40%	N.M.

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
	A ritonavir CYP3A-gátlás eredményeként növeli a tipranavir szérumszintjét. Terápiás hatásának érvényesülése érdekében a tipranavirt kis adag ritonavirral együtt kell adni. A tipranavir mellé adagolt ritonavir napi dózisa nem lehet kevesebb 2×200 mg-nál, máskülönben megváltozhat a kombináció hatékonysága. További tájékoztatást a kezelőorvos a tipranavir alkalmazási előírásában találhat.				
	N.M.: Nincs meghatározva. 1. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 2×1200 mg/nap amprenavir monoterápia. 2. vizsgálatok összevetése alapján, vs. 1×400 mg/nap atanavir monoterápia. 3. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×800 mg/nap indinavir monoterápia. 4. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×600 mg/nap saquinavir monoterápia.				

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és nem proteáz-gátló antiretrovirális szerek kombinációi					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
Didanozin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap, 2 órával később bevéve	Didanozin	↓ 13%	↔
	A ritonavirt táplálékkal együtt, a didanozint azonban éhgyomorra javasolt bevenni – emiatt a két gyógyszer bevétele között 2,5 órának kell eltelnie. Dózismódosítás aligha szükséges.				
Delavirdin	3×400 mg/nap	2×600 mg/nap	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
	Korábban gyűjtött adatokkal összevetve úgy tűnik, hogy a ritonavir nem befolyásolja a delavirdin farmakokinetikáját. Delavirdin és ritonavir kombinált alkalmazásakor szóba jöhet a ritonavir adagjának csökkentése.				
Efavirenz	1×600 mg/nap	2×500 mg/nap	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
	Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir és az efavirenz egyidejű alkalmazása során gyakrabban észleltek mellékhatásokat (pl. szédülést, émelygést, fonákérzést), valamint laboratóriumi rendellenességeket (pl. a májenzimek aktivitásának fokozódását).				
Maravirok	2×100 mg/nap	2×100 mg	Maravirok	↑161%	↑28%
	A ritonavir CYP3A-gátlás következtében fokozza a maravirok szérumszintjét. A maravirok expozíciójának növelése céljából adható ritonavirral. További információkért lásd a maravirok alkalmazási előírását.				
Nevirapin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
	Kombinált alkalmazás esetén sem a nevirapin, sem a ritonavir farmakokinetikájában nem következnek be klinikai szempontból számottevő változások.				
Raltegravir	400 mg egyszeri adag	2x100 mg/nap	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
	A ritonavir és a raltegravir egyidejű alkalmazása a raltegravir plazmaszintjének kismértékű csökkenését eredményezi.				
Zidovudin	3×200 mg/nap	4×300 mg/nap	Zidovudin	↓ 25%	N.M.
	A ritonavir indukálhatja a zidovudin glukuronidizációját és emiatt az utóbbi plazmaszintje kismértékben csökkenthet. Emiatt azonban aligha szükséges dózismódosítás.				
	N.M. Nincs meghatározva. 1. Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján				

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
α₁-adrenerg receptor antagonisták				
Alfuzozin	A ritonavir egyidejű alkalmazása esetén valószínűleg megemelkedik az alfuzozin plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Amfetamin származékok				
Amfetamin	Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6 izoenzim működését; emiatt várhatóan nő az amfetamin és származékainak koncentrációja. E szerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a kezelés terápiás és mellékhatásait (lásd 4.4 pont).			
Fájdalomcsillapítók				
Buprenorfin	Napi 16 mg	2×100 mg/nap	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑108%
Glukuronid metabolitok			↔	↔
	A buprenorfinnak és aktív metabolitjának plazmaszint-emelkedése nem vezetett klinikailag jelentős farmakodinámiás változásokhoz az ópiát-toleranciával rendelkező beteg-populációban. Ezért egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges sem a buprenorfin, sem a ritonavir dózisának módosítása. Amennyiben a ritonavirt valamely másik proteázgátlóval és buprenorfinnal alkalmazzák együtt, konkrét adagolási információkért át kell tanulmányozni az egyidejűleg alkalmazott proteázgátló alkalmazási előírását.			
Petidin, piroxikám, propoxifen	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a norpetidin, a piroxikám és a propoxifen plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fentanil	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a fentanil plazmaszintje. Ritonavir és fentanil egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat (beleértve a légzésdepressziót).			
Metadon ¹	5 mg egyszeri dózis	2×500 mg/nap	↓ 36%	↓ 38%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glukuronidáció indukálása miatt) szükségessé válhat a metadon adagjának növelése. A dózishelyesbítést a metadon megfigyelt klinikai hatása alapján kell mérlegelni.			
Morfin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glukuronidáció indukálása miatt) csökkenhet a morfin plazmaszintje.			
Antianginás szerek				

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Ranolazin	A ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Antiarrhythmiaszerek				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az amiodaron, a bepridil, a dronedaron, az enkainid, a flekainid, a propafenon és a kinidin plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Digoxin	0,5 mg egyszeri iv. dózis	2×300 mg/nap 3 napon keresztül	↑ 86%	N.M.
	0,4 mg egyszeri per os dózis	2×200 mg/nap 13 napon keresztül	↑ 22%	↔
	Ez a kölcsönhatás minden bizonnyal a P-glikoprotein-mediált digoxin-kiáramlás ritonavir általi módosítására vezethető vissza (antiretrovirális hatás kiváltásához, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő ritonavir dózisok után egyaránt jelentkeznek). A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb digoxinszint idővel – az enzimindukció kiteljesedésének megfelelően – csökken (lásd 4.4 pont).			
Asthma elleni szerek				
Teofillin ¹	3×3 mg/kg/nap	2×500 mg/nap	↓ 43%	↓ 32%
	Ritonavirral együtt adva a CYP1A2 izoenzim indukciója miatt szükségessé válhat a teofillin adagjának növelése.			
Daganatellenes szerek és kinázgátlók				
Afatinib	20 mg egyszeri adag	2x200 mg; 1 órával előtte	↑ 48%	↑39%
	40 mg egyszeri adag	2x200 mg; egyidejűleg	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg egyszeri adag	2x200 mg; 6 órával utána	↑ 11%	↑ 5%
	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir emlő carcinoma rezisztencia fehérjét (BCRP) és akut P-gp-t gátló hatása miatt. Az AUC- és C _{max} -növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A Norvir afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges (lásd az afatinib alkalmazási előírásában). Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.			
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet. Az abemaciklib és a Norvir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.			
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a ritonavir expozíciója, és megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül a ritonavirral történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az apalutamid szérumkoncentrációja, ami súlyos mellékhatásokat – például görcsrohamokat – okozhat. A ritonavir apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C_{max} értékére kifejtett hatás
Ceritinib	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A Norvir ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.			
Dazatinib, nilotinib, vinkrisztin, vinblasztin	Ritonavir egyidejű alkalmazása esetén emelkedhetnek a szérumkoncentrációk, amely a mellékhatások fokozott incidenciájának lehetőségét eredményezi.			
Enkorafenib	Ritonavirral történő egyidejű alkalmazáskor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a ritonavir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és ritonavir használata szükséges, a betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.			
Fosztamatinib	A fosztamatinib és a ritonavir egyidejű alkalmazása megemelheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dózisfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dóziscsökkentésre vonatkozó ajánlásokról.			
Ibrutinib	Az ibrutinib szérumkoncentrációja növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, ami fokozhatja a toxicitás, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a ritonavir egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a ritonavirt feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózist 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.			
Neratinib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet. A neratinib és a Norvir együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).			
Venetoklax	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax alkalmazási előírása). Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózist legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlószert együtt alkalmaznak (az adagolási utasításokért lásd a venetoklax alkalmazási előírását).			
Véralvadásgátlók				
Rivaroxabán	10 mg egyszeri adag	2×600 mg/nap	↑153%	↓ 55%
	A CYP3A és a P-gp izoenzimek gátlása miatt megemelkedik a rivaroxabán szérumszintje és fokozódik a farmakodinámiai hatása, ami fokozott vérzésveszélyhez vezethet. Ezért a ritonavir alkalmazása nem javasolt rivaroxabánt kapó betegeknél.			
Vorapaxár	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt. A vorapaxár és a Norvir együttes adása kerüendő (lásd vorapaxár alkalmazási előírása).			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5 mg egyszeri adag	2×400 mg/nap		↑ 9% ↓ 33% ↔
	A CYP1A2 és CYP2C9 izoenzimek indukciója miatt csökken az R-warfarin szérumszintje, ugyanakkor az egyidejűleg adott ritonavir kevésbé befolyásolja az S-warfarin farmakokinetikáját. Az R-warfarinszint csökkenése miatt gyengülhet a véralvadás gátló hatás. Ennek megfelelően, antiretrovirális hatás kiváltásához, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos monitorozni a véraladási paramétereket.			
Antiepileptikumok				
Karbamazepin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a karbamazepin plazmaszintje. Ritonavir és karbamazepin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Divalproex, lamotrigin, fenitoin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a CYP2C9 izoenzim által katalizált oxidációt és glükuronidációt – ezáltal várhatóan csökkenti a görcsgátlók plazmaszintjét. Az utóbbi szerek és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni az antiepileptikumok szérumszintjeit és terápiás hatásait. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumszintjét.			
Antidepresszánsok				
Amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin	Az antiretrovirális hatást biztosító dózisban adagolt ritonavir feltehetően gátolja a CYP2D6 izoenzim működését. Ennek következtében várhatóan emelkedik a dezipramin, az imipramin, az amitriptilin, a nortriptilin, a fluoxetin, a paroxetin, és a szertralin plazmakoncentrációja. A felsorolt szerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan ellenőrizni a kezelés terápiás és mellékhatásait.			
Dezipramin	100 mg egyszeri p.os dózis	2×500 mg/nap	↑ 145%	↑ 22%
	A 2-hidroxi-metabolit AUC értéke 15%-kal, maximális plazmaszintje 67%-kal csökken. Antiretrovirális hatás kiváltásához elegendő dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos csökkenteni a dezipramin adagját.			
Trazodon	50 mg egyszeri dózis	2×200 mg/nap	↑ 2,4-szeres	↑ 34%
	Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor megnőtt a trazodon mellékhatásainak gyakorisága. Ezt a kombinációt körültekintően kell alkalmazni; a trazodon kezelést a lehető legkisebb adaggal kell elkezdni, továbbá monitorozni kell a klinikai hatást és a kezelés tolerálhatóságát.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Köszvényellenes szerek				
Kolhicin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor a kolhicin koncentrációjának emelkedése várható. Életveszélyes és halálos gyógyszerkölsönhatásokat jelentettek kolhicinnel és ritonavirrel (CYP3A4 és P-gp gátlás) kezelt, vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). Lásd a kolhicin alkalmazási előírását.			
Antihisztaminok				
Asztemizol, terfenadin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg megemelkedik az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fexofenadin	A ritonavir módosíthatja a P-glikoprotein-mediált fexofenadin-kiáramlást antiretrovirális szerként, vagy farmakokinetikai hatásfokozóként adagolva is, a fexofenadin emelkedett koncentrációját eredményezve. A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb fexofenadin szint idővel – az enzimindukció kiteljesedésével – csökken.			
Loratadin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, illetve más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a loratadin plazmaszintje. Ritonavir és loratadin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Fertőzés elleni szerek				
Fuzidinsav	Egyidejű alkalmazás esetén valószínűleg emelkedik mind a fuzidinsav, mind pedig a ritonavir plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Rifabutin ¹	150 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 4-szeres	↑ 2,5-szeres
25- <i>O</i> -dezacetil-rifabutin metabolit			↑ 38-szoros	↑ 16-szoros
	A rifabutin AUC értékének jelentős növekedése miatt ellenjavallt az antiretrovirális hatást kiváltó dózisú rifabutin egyidejű adása (lásd 4.3 pont). Egyes, a hatás farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavirral együtt adagolt proteázgátlók alkalmazása esetén indokolt lehet heti 3×150 mg-ra csökkenteni a rifabutin adagját. A vonatkozó ajánlásokat a választott proteázgátló alkalmazási előírásában kell megnézni. Megfontolandó a HIV-fertőzött betegeken kialakult tuberkulózis szakszerű kezelésére vonatkozó hivatalos iránymutatások szem előtt tartása.			
Rifampicin	Bár a rifampicin indukálhatja a ritonavir metabolizmusát, korlátozott adatok azt mutatják, hogy amikor nagy dózisú ritonavirt (napi 2 × 600 mg) adnak együtt rifampicinnel, a rifampicin járulékos indukáló hatása (a ritonavir indukáló hatásához képest) kismértékű, és nagydózisú ritonavir-terápia esetén nem feltétlenül fejt ki klinikailag jelentős hatást a ritonavir plazmaszintjére. A ritonavir hatása a rifampicinre nem ismeretes.			
Vorikonazol	2×200 mg/nap	2×400 mg/nap	↓ 82%	↓ 66%

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
	2×200 mg/nap	2×100 mg/nap	↓ 39%	↓ 24%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavirt ellenjavallt vorikonazollal együtt adni, mert ez esetben az utóbbi plazmaszintje csökken (lásd 4.3 pont). A kombinált adagolás a ritonavir farmakológiai hatás fokozásához elegendő dózisainak alkalmazása esetén is kerülendő, kivéve, ha az – a kezelés várható előnyeinek és lehetséges veszélyeinek mérlegelése alapján – helyénvaló.			
Atovakon	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a glükuronidációt és ezáltal várhatóan csökkenti az atovakon plazmaszintjét. Az utóbbi és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a szérumszinteket, ill. a terápiás hatásokat.			
Bedakvilin	Csak ritonavirral készült interakciós vizsgálat nem áll rendelkezésre. Egy interakciós vizsgálatban, ahol a bedakvilint egyszeri dózisban, a lopinavir/ritonavirt többszöri dózisban alkalmazták, a bedakvilin AUC-értéke 22%-kal nőtt. A növekedést valószínű, hogy a ritonavir okozta. A ritonavir ezen hatása kifejezettebb lehet tartós együttes alkalmazás során. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).			
Klaritromicin	2×500 mg/nap	3×200 mg/nap	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicin metabolit			↓ 100%	↓ 99%
	A klaritromicin széles terápiás tartományának köszönhetően ép veseműködésű betegek kezelésekor aligha szükséges dózismódosítás. A klaritromicin 1 grammot meghaladó napi dózisban nem adható együtt antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirral. Károsodott veseműködésű betegek kezelésekor megfontolandó a klaritromicin adagjának csökkentése: 30-60 ml/perc kreatinin-clearance esetén 50%-kal, < 30 ml/perc CR _{CL} esetén 75%-kal.			
Delamanid	Nem végeztek interakciós vizsgálatot kizárólag ritonavirral. Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban, amelyet naponta kétszer adott 100 mg delamaniddal és naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/ritonavirral végeztek 14 napon keresztül, a DM-6705 delamanid metabolit expozíciója 30%-kal emelkedett. Mivel a DM 6705 összefüggésbe hozható a QTc-szakasz megnyúlásának kockázatával, így, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás javasolt a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.4 pont és a delamanid alkalmazási előírása).			
Eritromicin, itraconazol	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését; emiatt várhatóan emelkedik az eritromicin és az itraconazol plazmaszintje. Az eritromicin és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Ketokonazol	200 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 3,4-szeres	↑ 55%
	A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A-izoenzimek által katalizált metabolizmusát. A tápcsatornai és hepaticus mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt, megfontolandó a ketokonazol adagjának csökkentése, ha a beteg antiretrovirális hatást kíváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirt is kap egyidejűleg.			
Szulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160 mg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	A ritonavir egyidejű alkalmazása során aligha szükséges módosítani a szulfametoxazol/trimetoprim adagját.			
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok				
Klozapin, pimozid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klozapin és a pimozid plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Haloperidol, riszperidon, tioridazin	Az antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP2D6 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a haloperidol, a riszperidon és a tioridazin plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lurazidon	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja. A lurazidonnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Kvetiapin	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja. A Norvir és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást (lásd 4.3 pont).			
β2-agonisták (hosszú hatású)				
Szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentráció kifejezett emelkedése várható. Ezért egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Kalciumcsatorna-blokkolók				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	A más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából, ill. antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a kalciumcsatorna-blokkolók plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Endothelin antagonisták				
Boszentán	Ritonavir és boszentán egyidejű alkalmazásakor a boszentán dinamikus egyensúlyi állapotú maximális koncentrációja (C _{max}) és a görbe alatti terület (AUC) megemelkedhet.			
Riociguat	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A riociguat és a Norvir együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat alkalmazási előírása).			
Ergotszármazékok				
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az ergotszármazékok plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Az emésztőrendszer motilitására ható szer				
Cizaprid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a cizaprid plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
HCV-re direkt ható antivirális szerek				
Glecaprevir/ pibrentaszvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt. A glecaprevir/pibrentaszvir és a Norvir együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő ALT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.			
HCV proteáz-gátló				
Szimeprevir	1 × 200 mg/nap	12 óránként 100 mg	↑ 7,2-szeres	↑ 4,7-szeres
	A ritonavir a CYP3A4 gátlása révén megnöveli a szimeprevir plazmakoncentrációját. Nem ajánlott a ritonavir együttadása szimeprevirrel.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
HMG-CoA-reduktáz gátlók				
Atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, roszuvasztatin, szimvasztatin	Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan erőteljesen emelkedik azoknak a HMG-CoA- reduktáz gátlóknak a plazmaszintje, amelyek metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A izoenzimek működésétől (pl. lovasztatin, szimvasztatin). A magas lovasztatin-, ill. szimvasztatin-koncentráció myopathia (pl. rhabdomyolysis) kialakulására hajlamosíthat, ezért az említett szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A izoenzimek aktivitásától. Bár a roszuvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttadása kapcsán a roszuvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Az atorvasztatin vagy a roszuvasztatin a lehető legalacsonyabb dózisban kell antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa független a CYP3A izoenzimek működésétől, ezért ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan nem lépnek fel gyógyszerkölcsönhatások. Ily módon, ha HMG-CoA-reduktáz gátló alkalmazása szükséges, ajánlatos pravasztatint, vagy fluvasztatint adni.			
Hormonális fogamzásgátlók				
Etinilösztadiol	50 µg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↓ 40%	↓ 32%
Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása esetén az etinilösztadiol plazmaszintjének csökkenése miatt megfontolandó az áttérés barrier-típusú, vagy más, nem-hormonális fogamzásgátlásra. A ritonavir valószínűleg módosítja a méhvérvzés jellegét és feltehetően csökkenti az ösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.4 pont).				
Immunszuppresszív szerek				
Ciklosporin, takrolimusz, everolimusz	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a ciklosporin, a takrolimusz, illetve az everolimusz plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lipidszint-módosító szerek				
Lomitapid	A CYP3A4-inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja. A Norvir lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).			
Foszfodiészteráz (PDE5) gátlók				
Avanafil	50 mg egyszeri adag	600 mg 12 óránként	□□13-szoros	□□2,4-szeres
Az avanafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).				

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Szildenafil	100 mg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↑ 11-szeres	↑ 4-szeres↔
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt csak óvatosan szabad szildenafil alkalmazni az erektilis dysfunctio kezelésére, ill. a 48 óra alatt bevett sildenafil adagja semmi esetre sem haladhatja meg a 25 mg-ot (lásd 4.4 pont). Pulmonális hipertenzióban szenvedő betegeken ellenjavallt a sildenafil és a ritonavir kombinált alkalmazása (lásd 4.3 pont).			
Tadalafil	20 mg egyszeri adag	2×200 mg/nap	↑ 124%	↔
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának ideje alatt körültekintően, csökkentett dózisban (legfeljebb 10 mg 72 órás időközönként), és a mellékhatások felismerése érdekében fokozott ellenőrzés mellett kell adni tadalafilt az erektilis diszfunkció kezelésére (lásd 4.4 pont). Ha ritonavirrel egyidejűleg adnak tadalafilt pulmonalis arteriás hypertoniában szenvedő betegeknél, a tadalafil alkalmazási előírásában leírtaknak megfelelően kell eljárni.			
Vardenafil	5 mg egyszeri adag	2×600 mg/nap	↑ 49-szeres	↑ 13-szoros
	A vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Nyugtatók/altatók				
Klorazepát, diazepam, esztrazolam, flurazepám, orális és parenterális midazolám	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klorazepát, a diazepam, az esztrazolam és a flurazepám plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). A midazolámot a CYP3A4 izoenzim jelentős mértékben metabolizálja. Ezért a Norvirral történő egyidejű alkalmazása e benzodiazepin plazmakoncentrációinak jelentős emelkedését okozhatja. Nem végeztek gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatot a Norvir benzodiazepinekkel történő egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Más CYP3A4-gátlók adatai alapján a midazolám plazmakoncentrációi várhatóan jelentősen magasabbak, ha a midazolám adása orálisan történik. Ezért a Norvir nem adható egyidejűleg orális midazolámmal (lásd 4.3 pont) és óvatosság szükséges a Norvir és a parenterális midazolám alkalmazásakor. A parenterális midazolám más proteázgátlókkal történő egyidejű alkalmazása alapján elképzelhető a 3-4-szeres midazolám plazmaszint-emelkedés. Ha a Norvir-t parenterális midazolámmal együtt adják, erre intenzív osztályon vagy hasonló helyen kell sort keríteni, ahol a szoros klinikai megfigyelés és az esetleges légzésdepresszió és/vagy elhúzódó szedáció megfelelő orvosi ellátása biztosított. Mérlegelendő a midazolám dózisének módosítása, különösen, ha a midazolámot ismételt dózisban adják			
Triazolám	0,125 mg egyszeri adag	200 mg, 4 adag	↑ > 20-szoros	↑ 87%

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a triazolám plazmaszintje, ezért kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Petidin	50 mg egyszeri orális adag	2×500 mg/nap	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin metabolit			↑ 47%	↑ 87%
	Ritonavir adása esetén – a fájdalomcsillapító és központi idegrendszeri serkentő hatást kifejtő norpetidin metabolit koncentrációjának emelkedése miatt – ellenjavallt a petidin egyidejű alkalmazása. A norpetidin szérumszintjének emelkedésekor fokozódhat a központi idegrendszeri hatások (pl. görcsrohamok) kockázata (lásd 4.3 pont).			
Alprazolám	1 mg egyszeri adag	2×200 mg/nap 2 napig	↑ 2,5-szeres	↔
		2×500 mg/nap 10 napig	↓ 12%	↓ 16%
	Ritonavir hozzáadása után az alprazolám metabolizmusának gátlását észlelték. Tíz napos ritonavir adagolás után már nem volt észlelhető a ritonavir gátló hatása. Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának első néhány napján – vagyis az alprazolám-metabolizmus indukciójának kiteljesedéséig – körültekintően kell adni az alprazolámot.			
Buszpiroton	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A izoenzimek működését – emiatt várhatóan megemelkedik a buszpiroton plazmaszintje. Buszpiroton és ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Altatók				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 adag	↑ 28%	↑ 22%
	A zolpidem együtt adható ritonavirral, azonban a túlzott mértékű szedáció kialakulásának lehetősége miatt gondos monitorozás szükséges.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C_{max} értékére kifejtett hatás
Dohányzásról való leszokást elősegítő szerek				
Bupropion	150 mg	100 mg 12 óránként	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg 12 óránként	↓ 66%	↓ 62%
<p>A bupropiont elsősorban a CYP2B6 izoenzim metabolizálja. A bupropion ritonavir ismételt dózisaival való egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a bupropion plazmaszintjét. Úgy gondolják, hogy e hatások hátterében a bupropion metabolizmusának indukciója áll. Mindazonáltal, mivel a ritonavirról szintén kimutatták, hogy in vitro gátolja a CYP2B6 izoenzimet, az ajánlott bupropion dózist nem szabad túllépni. Szemben a ritonavir hosszú időtartamú alkalmazásával, a bupropionnal nem tapasztaltak kölcsönhatást az alacsony dózisu (2 × 200 mg naponta, 2 napon át) ritonavir rövid időtartamú alkalmazását követően. Ez arra utal, hogy a bupropion plazmakoncentrációk csökkenésére több nappal a ritonavir együttadásának megkezdését követően kerülhet sor.</p>				
Szteroidok				
Inhalációs, injektálható vagy intranazális flutikazon-propionát, budeszolid, triamcinolon	<p>A ritonaviren kívül inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionáttal is kezelt betegeken szisztémás kortikoszteroid-hatásokat – többek között Cushing-szindrómát, mellékvesekéreg-szuppressziót – észleltek (a plazma kortizolszint 86%-os csökkenésével). Hasonló kölcsönhatás más, a CYP3A izoenzimek által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budeszolid és triamcinolon) adása esetén is előfordulhat. Következésképp, az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása csak abban az esetben javallt, ha a kezelés várható előnye felülmúlja a szisztémás kortikoszteroid-hatásból származó kockázatot (lásd 4.4 pont). Megfontolandó a glükokortikoid adagjának csökkentése, ill. szükséges a lokális és szisztémás hatások gondos monitorozása. Alternatív megoldásként nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált glükokortikoid (pl. beklometazon) alkalmazására kell áttérni. A glükokortikoid kezelés abbahagyáskor hosszabb időn keresztül, progresszívan kell csökkenteni a szteroid adagját.</p>			
Dexametazon	<p>A ritonavir farmakokinetikai hatásvelőként vagy antiretrovirális szerként gátolja a CYP3A-t és mint várható, növeli a dexametazon plazmakoncentrációját. Ajánlott a terápiás hatások és a mellékhatások gondos monitorozása, ha a dexametazont együtt adjuk a ritonavirral.</p>			
Prednizolon	20 mg	2×200 mg/nap	↑ 28%	↑ 9%
<p>A prednizolon és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és mellékhatások gondos monitorozása javasolt. Négy, ill. 14 napos ritonavir-adagolás után 37%-kal, ill. 28%-kal nő a prednizolon metabolit AUC értéke.</p>				
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia				
Levotiroxin	<p>A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavirt tartalmazó gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.</p>			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
N.M.: Nincs meghatározva. 1. Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján. 2. A trimetorpimmal együtt szulfametoxazol is adtak.				

Kardiológiai és neurológiai tüneteket észleltek dizopiramid, mexiletin, illetve nefazadon ritonavirral való együttes alkalmazás során. A gyógyszerkölcsönhatás lehetősége nem kizárható.

A fent felsorolt interakciók mellett, mivel a ritonavir proteinkötődése nagyfokú, az egyidejűleg szedett más, a ritonavirt a fehérjekötődéséből kiszorító gyógyszerek alkalmazása esetén fokozottabb terápiás és toxikus hatások kialakulásának lehetőségére is gondolni kell.

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Ha a ritonavirt más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adják, akkor szem előtt kell tartani, hogy az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása a gyógyszer interakcióra vonatkozóan is fontos tudnivalókat tartalmaz.

Protonpumpagátlók és H₂-receptor antagonisták:

A protonpumpagátlók és a H₂-receptor antagonisták (pl. omeprazol és ranitidin) csökkenthetik az egyidejűleg alkalmazott proteázgátlók plazmakoncentrációit. A savtermelődést csökkentő hatóanyagok egyidejű alkalmazásának következményéről szóló konkrét információkat lásd az együttadott proteázgátló alkalmazási előírásában. A ritonavirrel támogatott proteázgátlók (lopinavir/ritonavir, atazanavir) interakciós vizsgálatai alapján az omeprazol, illetve a ranitidin egyidejű alkalmazása az expozíció csekély (kb. 6 – 18%-os) mértékű változása ellenére nem módosítja lényegesen a ritonavir farmakokinetikai hatásfokozó hatékonyságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nagy számú terhes nő (6100 élve születés) volt kitéve ritonavirnak a terhesség ideje alatt, közülük 2800-an az első trimeszterben. Ezek az adatok javarészt olyan expozíciókból származnak, amelyek során a ritonavirt gyógyszer-kombináció részeként – nem terápiás dózisban, hanem annál alacsonyabb adagban – alkalmazták, más proteázgátlók hatásának farmakokinetikai fokozása céljából. Ezek az adatok nem tükrözik azt, hogy a veleszületett fejlődési rendellenességeket monitorozó, populáció-alapú felmérőrendszerek által regisztrált gyakorisághoz képest megnőtt volna a születési defektusok gyakorisága. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Norvir alkalmazható terhesség alatt, amennyiben az klinikailag szükséges.

A ritonavir és orális fogamzásgátlók között kedvezőtlen kölcsönhatás lép fel. Ennélfogva, a kezelés ideje alatt más, hatékony és biztonságos fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Szoptatás

A korlátozott számú publikált adat alapján a ritonavir kimutatható a humán anyatejben.

Nem áll rendelkezésre információ a ritonavirnak a szoptatott csecsemőre gyakorolt, vagy a gyógyszernek a tejtermelésre gyakorolt hatásáról. Mivel fennáll (1) a HIV-transzmisszió (HIV-negatív csecsemőkben), (2) a vírussal szembeni rezisztencia kialakulásának (HIV-pozitív csecsemőkben) és (3) a szoptatott csecsemőnél súlyos mellékhatások jelentkezésének a lehetősége, a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket, amennyiben Norvir-t kapnak.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a ritonavir termékenységre kifejtett hatásáról. Az állatkísérletek nem utalnak a ritonavir termékenységre gyakorolt káros hatásaira (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés ismert nemkívánatos mellékhatás, és ezt gépjárművezetéskor és gépek üzemeltetésekor figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő mellékhatások a kombinációban alkalmazott konkrét proteázgátlótól (PI) függenek, ezért a várható mellékhatásokról a választott PI alkalmazási előírásából kell tájékozódni.

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

Klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások felnőtt betegeknél

A ritonavirt önmagában vagy más antiretrovirális szerrel kombinációban kapó betegeknél a következő, gyógyszer mellékhatásokról számoltak be a leggyakrabban: gastrointestinalis tünetek (köztük hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi)), neurológiai eltérések (ideértve a paresthesiát és az orális paresthesiát) és fáradtság/asthenia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi középsúlyos-súlyos, a ritonavirrel lehetséges vagy esetleges kapcsolatban álló mellékhatásokról számoltak be. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nem ismert (a gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A nem ismert gyakoriságú eseményeket a posztmarketing surveillance során észlelték.

A klinikai vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-monitorozás során, felnőtt korú betegeken észlelt mellékhatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Alacsony fehérvérsejtszám, csökkent hemoglobinszint, és neutrophil sejtszám; emelkedett eosinophil sejtszám, valamint thrombocytopenia
	Nem gyakori	Magas neutrophil sejtszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység, beleértve az urticaria-t és arcon jelentkező oedema-t.
	Ritka	Anaphylaxia

A klinikai vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-monitorozás során, felnőtt korú betegeken észlelt mellékhatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, köszvény, oedema és perifériás oedema, kiszáradás (általában gastrointestinalis tünetek kísérő tünete)
	Nem gyakori	Diabetes mellitus
	Ritka	Hyperglycaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dysgeusia, orális és perifériás fonákérzések, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia
	Gyakori	Álmatlanság, szorongás, zavartság, figyelemzavar, ájulás, konvulzió
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, hypotensio, köztük orthostaticus hypotonia, végtagok hidegsége
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Pharyngitis, oropharyngealis fájdalom, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi), émelygés, hasmenés (beleértve a súlyos, elektrolitzavart okozó hasmenést), hányás, emésztési zavar
	Gyakori	Étvágytalanság, flatulencia, a szájnyálkahártya kifehélyesedése, gastrointestinalis vérzés, gastrooesophagealis reflux, pancreatitis
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis (ideértve a AST, ALT és GGT szint emelkedését), emelkedett szérum bilirubinszint (icterus)
A bőr és a bőralatti szövetek betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Viszketés, bőrkiütés (köztük erythemás és maculopapuláris)
	Gyakori	Acne
	Ritka	Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis (TEN)
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia és hátfájás
	Gyakori	Myositis, rhabdomyolysis, myalgia, myopathia/CPK-aktivitás fokozódása

A klinikai vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatalt követő mellékhatás-monitorozás során, felnőtt korú betegeken észlelt mellékhatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Gyakori vizeletürítés, vesefunkció beszűkülése (pl. oliguria, emelkedett kreatininszint)
	Nem gyakori	Akut veseelégtelenség
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazáshelyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, köztük asthenia, kipirulás, kimelegedés
	Gyakori	Láz, testtömeg-csökkenés
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	Gyakori	Az amiláz aktivitás fokozódása, csökkent szabad és ossztiroxinszint
	Nem gyakori	Emelkedett vércukorszint, emelkedett magnéziumszint és emelkedett alkalikus foszfatázszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó transzaminázszint-emelkedést, klinikai tünetekkel járó hepatitis és sárgaság előfordulását is észlelték ritonavir egyedül vagy más antiretrovirális készítményekkel kombinációban történő alkalmazása során.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitiszt) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Ritonavir terápia során részesülő betegeknél pancreatitist figyeltek meg, beleértve a hypertriglyceridaemiás eseteket is. Néhány esetben a folyamat halálhoz vezetett. Előrehaladott HIV-fertőzött betegek esetében nagyobb a kockázata a trigliceridszint emelkedésének és a pancreatitis előfordulásának (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápia során (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Norvir gyógyszerbiztonsági jellemzői 2 éves, valamint ennél idősebb gyermekek és serdülők estén megegyeznek a felnőtteknél megfigyeltekkel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Akut ritonavir túladagolásról emberek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Egy beteg a klinikai vizsgálatok alatt két napig 1500 mg/nap adag ritonavirt vett be és paraesthesiáról számolt be, amely az adag csökkentésével rendeződött. Egy esetben eosinophiliával járó veseelégtelenségről számoltak be.

Állatoknál (egereknél és patkányoknál) bizonyos toxicitási tüneteket figyeltek meg: csökkent aktivitás, ataxia, dyspnoe, remegés.

Kezelés

Ritonavir-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. A ritonavir-túladagolás esetén általános támogató kezelés szükséges, amelynek ki kell terjednie a vitális jelek megfigyelésére és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzésére. Az oldódási jellemzők és transzintestinalis elimináció lehetőségének következtében túladagolás esetén ajánlott a gyomormosás és az aktív szén használata. A dialízis nem valószínű, hogy hatékony a hatóanyag jelentős mennyiségének eltávolítására, tekintettel a nagymértékű hepatikus metabolizációra és a nagyarányú fehérjekötődésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szer, proteáz-inhibitorok ATC kód: J05AE03

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A hatás farmakokinetikai fokozása annak köszönhető, hogy a ritonavir erőteljesen gátolja más szerek CYP3A izoenzim általi metabolizmusát. A hatásfokozás mértéke az egyidejűleg adott proteázgátló (PI) lebontásának anyagcsereútjától, valamint a PI ritonavir-metabolizmusra kifejtett hatásától függ. Naponta 2×100 -200 mg ritonavir adásával általában – a kombinált PI sajátosságaitól függően – maximális mértékben gátolható az egyidejűleg adott proteázgátló metabolizmusa. A ritonavirnak az egyidejűleg adott PI metabolizmusára kifejtett hatásaival kapcsolatos további tájékoztatás a 4.5 pontban, valamint a PI alkalmazási előírásában található.

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A ritonavir a HIV-1- és a HIV-2-aszpartil-proteáz orálisan aktív, peptidomimetikus inhibitora. A HIV-proteáz gátlása következtében ez az enzim nem képes katalizálni a gag-pol poliprotein prekursor szintézisét, amely éretlen morfológiájú, további fertőzés kiváltására képtelen HIV-részecskék termelődéséhez vezet. A ritonavir szelektív affinitással rendelkezik a HIV-proteázzal szemben, de csak csekély aktivitást mutat a humán aszpartil-proteázok iránt.

Az 1996-ban törzskönyvezett ritonavir volt az első proteázgátló, amelynek hatékonyságát klinikai végpontokat értékelő vizsgálat bizonyította. Mindazonáltal, anyagcseregátló aktivitása miatt a ritonavirt jelenleg javarészt más proteázgátlók farmakokinetikai hatásainak fokozására alkalmazzák a klinikai gyakorlatban (lásd 4.2 pont).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-szakaszt randomizált, placebo- és aktív-kontrollos (napi egyszeri 400 mg moxifloxacin), keresztzett elrendezésű vizsgálatban értékelték, 45 egészséges felnőtténél, 10 mérésrel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-szakasz maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbsége a placebohoz

viszonyítva napi kétszer 400 mg ritonavir esetében 5,5 (7,6) volt. A 3. napon adott ritonavir körülbelül 1,5-szer nagyobb expozíciós értéket eredményezett, mint amit az ajánlott napi kétszer 600 mg dózis esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanyról sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 msec értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan QTcF-szakaszt, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-szakasz csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-szakasz kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 msec és 24,4 msec között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 252 msec volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

Rezisztencia

Ritonavirre rezisztens HIV-1 izolátumokat szelektáltak *in vitro*, illetve terápiás dózisban adagolt ritonavirrel kezelt betegekből.

A ritonavir antiretrovirális aktivitásának csökkenése elsősorban a proteázgén V82A/F/T/S és I84V kodonjainak mutációira vezethető vissza. A ritonavir-rezisztencia kialakulásához a proteázgén más régióiban (20, 33, 36, 46, 54, 71, és 90 pozíciókban) felhalmozódó mutációk is hozzájárulhatnak. A ritonavir-rezisztenciát eredményező mutációk általában halmozódnak, ill. keresztrezisztencia kialakulása miatt a HIV-vírus más proteázgátlókra is rezisztenssé válhat. A proteázgátlók terápiás hatását csökkentő génmutációkkal kapcsolatos tudnivalókról a PI alkalmazási előírásából és annak hivatalos folyamatos frissítéseiből kell tájékozódni.

Klinikai farmakodinámiás tulajdonságok

A ritonavir (egyedüli vagy más antiretrovirális szerekekkel együttes) hatását a betegség aktivitását jelző biológiai markerekre, mint a CD4 sejtszám és a vírus RNS, HIV-1-fertőzött betegeken végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg. A legfontosabb vizsgálatok a következők.

Alkalmazás felnőtteknél

Egy 1996-ban befejezett kontrollos klinikai vizsgálatban a mortalitás és az AIDS meghatározó eseményeinek csökkenését tapasztalták ritonavir kiegészítő kezelés hatására olyan betegeknél, akik már előzőleg extenzív előkezelést kaptak nukleozid analógokkal, valamint, akik CD4- sejtszáma ≤ 100 sejt/ μ l volt. A kiindulási értéktől számított átlagos eltérés 16 hét után a ritonavirrel kezelt csoportban a HIV-RNS-szint esetében $-0,79 \log_{10}$ volt (a maximális csökkenés középpértéke: $1,29 \log_{10}$), míg a kontrollcsoportban $-0,01 \log_{10}$. A leggyakrabban használt nukleozidok ebben a tanulmányban a zidovudin, sztavudin, didanozin és zalcitabin voltak.

Egy 1996-ban befejezett, előző antiretrovirális terápiában nem részesült, kevésbé előrehaladott állapotú HIV-1 fertőzött betegeknél (CD4 200-500 sejt/ μ l) végzett vizsgálat során a ritonavir zidovudinnal való kombinációban vagy anélkül lecsökkentette a vírusterhelést a plazmában és megnövelte a CD4 sejtszámot. A HIV-RNS-szintek átlagos eltérése a kiindulási értéktől 48 hét után $-0,88 \log_{10}$ volt a ritonavir-csoportban, $-0,66 \log_{10}$ a ritonavir + zidovudin-csoportban, ill. $-0,42 \log_{10}$ a zidovudin-csoportban.

Szükséges a ritonavir terápia menetének vírusterhelés-meghatározással való értékelése, mivel fennáll a rezisztencia fellépésének kockázata, amint a 4.1 pontban (Terápiás javallatok) szerepel.

Alkalmazás gyermekeknél

Egy 1998-ban befejezett nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során HIV-fertőzött, klinikailag stabil állapotban lévő gyermekeknél az RNS-szintek szignifikáns javulását ($p = 0,03$) észlelték egy hármas kombinációval (ritonavir, zidovudin és lamivudin) végzett, 48 hetes kezelést követően.

Egy 2003-ban befejeződött vizsgálat során ötven, HIV-1-vírussal fertőzött, proteázgátlóval és lamivudinnal korábban még nem kezelt, 4 hetes – 2 éves gyermeket kezeltek naponta 2×350 - 450 mg/m² dózisban adagolt ritonavir, 3×160 mg/m² zidovudin és 2×4 mg/kg lamivudin kombinációjával. Az *intent-to-treat* elemzés szerint 16, illetve 104 hetes kezelés után a betegek 72%-ánál, illetve 36%-ában sikerült ≤ 400 kópia/ml szintre csökkenteni a HIV-1-RNS plazmakoncentrációját. A terápiás hatás mértéke adagolási sémától és a betegek életkorától függetlenül hasonló volt.

Egy 2000-ben befejezett vizsgálatban 76, HIV-1-fertőzött, 6 hónapos – 12 éves korú, proteázgátlóval korábban még nem kezelt és lamivudinnal és/vagy sztavudinnal korábban még nem kezelt gyermek kapott 12 óránként 350 mg/m² vagy 450 mg/m² ritonavirt lamivudinnal és sztavudinnal együtt. Az „*intent-to-treat*” analízisekben a 350 mg/m²-es dóziscsoportba tartozó betegek 50%-a, és a 450 mg/m²-es dóziscsoportba tartozó betegek 57%-a ért el a 48. héten ≤ 400 kópia/ml-es plazma-HIV-1-RNS-csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ritonavirnak nincs parenterálisan alkalmazható formája, ezért a felszívódás mértéke és az abszolút biohasznosulása nem meghatározott. A ritonavir farmakokinetikáját nem éhomi HIV-pozitív önkéntes felnőtteknél többszöri adagolás mellett vizsgálták. Többszöri dózis alkalmazásánál a látszólagos clearance (Cl/F) idő- és dózisfüggő növekedése miatt a ritonavir akkumulációja kissé alacsonyabb, mint ahogy azt az egyszeri dóziszból számolták. Bár a ritonavir minimális koncentrációja idővel csökkenést mutatott, valószínűleg az enzimindukció miatt, a második hét végére stabilizálódott. A maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő (T_{max}) a dózisok növelése mellett is állandóan 4 óra maradt. A vese-clearance átlagosan $0,1$ l/h-nál kisebb volt, és viszonylagos állandóságot mutatott az egész dózistartományban.

Az alábbi táblázat a különböző adagolási sémák alapján végzett ritonavir monoterápia során megfigyelt farmakokinetikai paramétereket összegezi.

A ritonavir adagolási sémája					
	1×100 mg/nap	2×100 mg/nap ¹	1×200 mg/nap	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap
C_{max} (µg/ml)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,6$
C_{min} (µg/ml)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
AUC ₁₂ vagy 24 (µg·óra/ml)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (óra)	~5	~5	~4	~8	~3 - 5
Cl/F (l/óra)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹ A megadott értékek geometriai átlagok. Megjegyzés: A ritonavirt (mindegyik feltüntetett adagolási séma esetében) étkezés után adagolták.

A táplálék hatása a szájon át adott ritonavir felszívódására

A Norvir 100 mg belsőleges szuszpenzióhoz való por egyszeri adagjának közepes zsírtartalmú étellel (617 kcal, a kalória 29%-a zsír eredetű) történő bevétele a ritonavir AUC értékének átlagosan 23 %-os, míg C_{max} értékének 39%-os csökkenésével járt az éhomi értékekhez viszonyítva. Magas zsírtartalmú étellel (917 kcal, a kalória 60%-a zsír eredetű) történő bevétel esetén a ritonavir AUC értéke átlagosan 32%-kal, C_{max} értéke átlagosan 49%-kal csökken az éhgyomri értékekhez képest.

Eloszlás

A ritonavir látszólagos megoszlási térfogata (V_B/F) kb, 20-40 l egyetlen 600 mg-os dózis után. A ritonavir fehérjekötődése humán plazmában kb. 98-99%-os és 1,0-100 $\mu\text{g/ml}$ koncentráció felett a plazma fehérjekötődése konstans. A ritonavir hasonló affinitással kötődik mind a humán alfa 1-savas glycoproteinhez (AAD), mind a humán szérum albuminhoz (HSA).

A szöveti eloszlást vizsgáló kísérleteket patkányokban ^{14}C -gyel jelzett ritonavirral végezték, amelyek során igazolódott, hogy a legnagyobb gyógyszer-koncentráció a májban, mellékvesékben, hasnyálmirigyben, vesékben és pajzsmirigyben alakult ki. A patkány nyirokcsomóban vizsgált szövet/plazma arány kb. 1-es értéke azt mutatja, hogy a ritonavir bejut a nyirokszövetekbe. Az agyba a ritonavir minimális mértékben jut be.

Biotranszformáció

A ritonavirt jelentős mértékben a máj citokrom- P450 enzimrendszere metabolizálja, elsősorban a CYP3A4 izoenzim, kisebb százalékban a CYP2D6 izoenzim. Állatkísérletek, valamint humán hepatikus mikroszómákkal végzett *in vitro* kísérletek igazolták, hogy a ritonavir elsősorban oxidatív metabolizmuson megy át. Emberekben négyféle ritonavir metabolitot azonosítottak. A legjelentősebb az izopropiltiazol oxidációs metabolit (M-2), amelynek vírusölő hatása hasonlít az alapvegyület hatásához. Azonban, az M-2 metabolit AUC értéke kb. 3%-a volt az alapvegyület AUC értékének.

Kimutatták, hogy a ritonavir más kis adagban is nagymértékben befolyásolja más proteáz-gátlók (és egyéb, nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált szerek) farmakokinetikáját. Hasonlóképpen, más proteáz-gátlók is befolyásolhatják a ritonavir farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Izotóppal jelzett ritonavir eliminációja humán vizsgálatok szerint elsősorban a hepatobiliaris rendszeren keresztül történik; a radioaktivitás kb. 86%-át a székletből nyerték vissza, amelynek egy része feltehetően a fel nem szívódott ritonavirból származott. Az elvégzett kísérletek alapján megállapítható, hogy a ritonavir elsősorban nem a vesén át választódik ki, amit az állatkísérletek is bizonyítanak.

Különleges betegcsoportok

A ritonavir férfiakban, illetve nőkben meghatározott AUC, ill. C_{max} értékei között nincs klinikai szempontból számottevő különbség. A ritonavir farmakokinetikai paraméterei és a testtömeg, valamint a zsírtartalom között nem igazoltak statisztikailag szignifikáns összefüggést. Azoknál az 50-70 éves betegeknél, akiket lopinavirral kombinációban adott 100 mg ritonavirral kezeltek, vagy akik a ritonavirt nagyobb dózisban, más proteázgátlók nélkül szedték, a ritonavir plazma-expozíció mértéke hasonló a fiatalabb felnőtteknél megfigyelthez.

Károsodott májműködésű betegek

A ritonavirt ismételt, egészséges önkénteseknek 2×500 mg/nap, ill. enyhe-középsúlyos (Child–Pugh A és B stádiumú) májkárosodásban szenvedőknek 2×400 mg/nap dózisban adagolva a ritonavir-expozíció mértéke – dózisnormalizálás után – nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Károsodott veseműködésű betegek

Károsodott veseműködésű betegeken nem tanulmányozták a ritonavir farmakokinetikai paramétereit. Mindazonáltal, a ritonavir elhanyagolható mértékű renális clearance-ét szem előtt tartva, károsodott veseműködésű betegek esetében nem várható az egésztest-clearance változása.

Gyermekek

A dinamikus egyensúlyi állapot farmakokinetikáját értékelték 2 évesnél idősebb, HIV-fertőzött gyermekeknél. A betegeknél naponta két alkalommal, 250 mg/m^2 -től – 400 mg/m^2 -ig terjedő dózist adtak. A gyermekek kezelésekor a két alkalommal, 350 -tól 400 mg/m^2 mennyiségben alkalmazott ritonavir kezelés során mért koncentráció összevethető volt a felnőttek naponta kétszeri, 600 mg (kb, 330 mg/m^2) mennyiséggel történt kezelése során kapott értékekkel. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva 2 évesnél idősebb gyermekeknél 1,5-1,7-szer gyorsabb volt a ritonavir orális clearance-e ($CL/F/\text{m}^2$), mint felnőtteknél.

A ritonavir dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit 2 évesnél fiatalabb, naponta 2×350-450 mg/m² ritonavirral kezelt, HIV-fertőzött gyermekeknél tanulmányozták. A mért ritonavir koncentráció-értékek széles tartományban szórtak és valamivel alacsonyabbak voltak a 2×600 mg/nap (átlagosan napi 330 mg/m²) ritonavirral kezelt felnőttek esetében mért értékeknél. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva a ritonavir orális clearance-ének (CL/F/m²) életkorfüggő csökkenését mutatták ki. Ennek medián mértéke 3 hónaposnál fiatalabb csecsemők csoportjában 9,0 l/óra/m², 3-6 hónapos csecsemők esetében 7,8 l/óra/m², míg 6-24 hónaposak körében 4,4 l/óra/m² volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok a legfontosabb célszervekként a májat, retinát, pajzsmirigyet és a vesét határozták meg. A májban észlelt elváltozások érintették a hepatocelluláris, biliaris és a phagocytá elemeket is a májenzimek ezzel együtt járó emelkedésével. Retinalis pigment epithelium hyperplasiát (RPE-t) és károsodást észleltek a ritonavirral rágcshalókon végzett összes vizsgálat során, de nem tapasztalták ugyanezt kutyákban. Ultrastrukturális bizonyítékok arra engednek következtetni, hogy ezen retinalis elváltozások másodlagosak a phospholipidosis mellett. Azonban, humán klinikai vizsgálatok nem bizonyítottak hasonló, gyógyszer-indukálta szemelváltozásokat. A pajzsmirigy elváltozások állatkísérletekben reverzibilisnek bizonyultak a gyógyszer alkalmazásának megszakítása után. Humán klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki klinikailag jelentős elváltozást a pajzsmirigy-funkciók vizsgálatában. Veseelváltozásokat (köztük tubularis degenerációt, krónikus gyulladást és proteinuriát) észleltek patkányokban, amelyeket fajspecifikus spontán betegségnek gondolnak. Klinikailag jelentős vese-rendellenességeket klinikai vizsgálatok során nem észleltek.

A patkányokon észlelt fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, a magzatok testtömegének csökkenése, a csontosodás késése, zsigeri elváltozások – köztük a here késői leszállása) elsősorban az anyaállat számára toxikus adagok alkalmazásakor lépett fel. Nyúlban a fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, az utódok számának csökkenése, a magzati testtömeg csökkenése) az anyaállatok számára toxikus dózisok adása során jelentkezett.

A ritonavir nem bizonyult mutagénnek, illetve clastogennek egy sor *in vitro* és *in vivo* próba során, beleértve az Ames bakteriológiai reverz mutációs vizsgálatot (amelynek során *S. Typhimurium-ot* és *E. colit* használtak), az egér lymphoma eljárást, az egérsajt micronucleus vizsgálatot és a kromoszóma aberráció vizsgálatot humán lymphocytákban. Ritonavirral kezelt egereken és patkányokon végzett hosszú időtartamú karcinogenitási vizsgálatokban tumorképző potenciált mutattak ki e fajok esetében, de ezeket nem tekintik relevánsnak humán vonatkozásban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kopovidon
Szorbitán-laurát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap
Követve a 4.2 pontban leírtakat, keverje ételbe vagy italba, és 2 órán belül fogyassza el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén/alumínium/polietilén-tereftalát fólia tasak. 30 tasak egy dobozban. Keverőpohárral és két darab 10 ml-es kalibrált adagoló szájfecskendővel összecsomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Norvir belsőleg szuszpenzióhoz való por elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletekért lásd a Betegtájékoztató 3. pontját.

Étellel való bevétel

Minden egyes tasak teljes tartalmát öntse kis adag lágy ételre (pl. almapüré vagy vanília puding). Az így előállított ételt 2 órán belül el kell fogyasztani.

Folyadékkal való bevétel

Minden egyes tasak teljes tartalmát 9,4 ml folyadékban kell feloldani (víz, csokoládés tej, gyermektápszer), ami végül milliliterenként 10 mg koncentrációt eredményez. A beteget/gondozót utasítani kell, hogy kövesse az alábbi előírásokat:

- Az adagoló szájfecskendőt és a keverőpoharat az első használat előtt el kell mosni meleg, mosogatószeres vízben, majd le kell öblíteni és hagyni kell levegőn megszáradni.
- A csomagban mellékelt adagoló szájfecskendővel szívjon fel 9,4 ml folyadékot, távolítsa el a buborékokat, és nyomja a folyadékot a keverőpohárba. Minden mérést milliliterben, a fecskendő segítségével kell végezni.
- Egy tasak teljes tartalmát (100 mg) öntse a keverőpohárba.
- Zárja le a poharat, és erősen rázza 90 másodpercig a csomók teljes feloldódásáig. Hagyja állni a folyadékot 10 percig, amíg a buborék nagy része eltűnik.
- Használja a mellékelt fecskendőt az előírt mennyiség ml-ben történő kiméréshez és alkalmazásához (lásd 4.2 pont). Győződjön meg arról, hogy a dózis beadása előtt eltávolította a buborékokat.
- Ha a port elkeverte, az elkészített szuszpenziót 2 órán belül fogyassza el.
- A keverőpohárban maradt keveréket öntse ki.
- Az adagoló szájfecskendőt és a keverő poharat használat után azonnal mossa el meleg, mosogatószeres vízben.
- Ha a fecskendő eltörik vagy nehezzé válik a használata, a fecskendőt el kell dobni és egy újat kell használni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/016/009

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. augusztus 26.

Forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2006. augusztus 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Norvir 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg ritonavirt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ovális, az egyik oldalon „NK” mélynyomással ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ritonavir más antiretrovirális szerekkel kombinálva HIV-1-vírussal fertőzött betegek kezelésére javallt (felnőttek és 2 éves, illetve ennél idősebb gyermekek).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ritonavirt csak a HIV-fertőzés kezelésében jártas kezelőorvosok alkalmazhatják.

A Norvir filmtablettát szájon át, lehetőleg táplálékkal együtt kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A Norvir filmtablettát egészben, szétrágás, kettétörés vagy összetörés nélkül kell lenyelni.

Adagolás

A ritonavir adása farmakokinetikai hatásnövelő szerként

Ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásnövelő szerként egy másik proteáz-inhibitorral alkalmazzák, akkor az adott proteáz-inhibitor Alkalmazási előírását is el kell olvasni!

Az alábbi HIV-1-proteáz-inhibitorokat engedélyezték a ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásnövelő szerrel, való együttes alkalmazásra, a megadott dózisokban:

Felnőttek

Amprenavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Atazanavir (napi egyszer 300 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg)

Fozamprenavir (napi kétszer 700 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg)

Lopinavirt és ritonavirt tartalmazó összetett készítmény (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg vagy 800 mg/200 mg

Szakvinavir (napi kétszer 1000 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél. Bevezető kezelés a korábban antiretrovirális kezelést nem kapott betegeknél az első 7 napban napi kétszer 500 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel, majd napi kétszer 1000 mg szakvinavir napi kétszer 100 mg ritonavirrel.

Tipranavir (napi kétszer 500 mg) ritonavirrel (napi kétszer 200 mg) (tipranavirt ritonavirrel nem szabad alkalmazni korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült betegeknél).

Darunavir (napi kétszer 600 mg) ritonavirrel (napi kétszer 100 mg) antiretrovirális kezelést már kapott betegeknél. A darunavir (naponta egyszer 800 mg) ritonavirrel (naponta egyszer 100 mg)

adható bizonyos, korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknek. További információ található a darunavir alkalmazási előírásában a napi egyszeri adagolásról korábban antiretrovirális kezelésben részesült betegeknek.

Darunavir (napi egyszer 800 mg) ritonavirrel (napi egyszer 100 mg) az antiretrovirális kezelést még nem kapott betegeknek.

Gyermekek és serdülők

A ritonavir adása két éves korú, valamint idősebb gyermekeknek és serülőknek ajánlott. További dózisajánlások tekintetében olvassa el a ritonavirrel történő együttes alkalmazásra engedélyezett egyéb proteázgátlók alkalmazási előírásait. A Norvir nem javasolt 2 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Mivel a ritonavir elsősorban a májban metabolizálódik, a ritonavir, mint farmakokinetikai hatásművelő körülményekkel alkalmazható lehet veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, az együtt adott konkrét proteáz-inhibitorral függően. Ennek ellenére, mivel a ritonavir vese-clearance-e elhanyagolható, vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem várható a teljes-clearance csökkenése. A vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozó specifikus adagolási utasítások tekintetében olvassa el az együtt adott proteáz-inhibitor (PI) alkalmazási előírását.

Májkárosodás

A ritonavir nem adható farmakokinetikai hatásművelőként dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont). Nem dekompenzált, stabil, súlyos májkárosodásban (Child-Pugh szerinti C stádium) szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatok hiányában óvatosság szükséges, ha a ritonavirt farmakokinetikai hatásművelő szerként használjuk, minthogy az együtt adott PI szintjének növekedése következhet be. A ritonavir farmakokinetikai hatásművelő szerként májelégtelenségben szenvedő betegeken való alkalmazására vonatkozó speciális ajánlások függenek az egyidejűleg alkalmazott proteáz-inhibitorral. Ezen betegpopuláció kezelésére vonatkozó speciális adagolási utasítást az együtt adott PI alkalmazási előírásában át kell tekinteni.

A ritonavir adagolása antiretrovirális szerként

Felnőttek

A Norvir filmtabletta ajánlott napi adagja naponta kétszer 600 mg (6 tablettát) (összesen naponta 1200 mg) szájon át.

A kezelés kezdetén a dózis fokozatos növelésével elősegíthető a beteg készítmény iránti toleranciájának javítása.

A kezelést 3 napig adagolt napi 2-szer 300 mg-mal (3 tablettát) kell kezdeni és napi 2-szer 100 mg (1 tablettát) dózisműveléssel 14 napon belül napi 2-szer 600 mg-ra kell növelni. A betegek a dózisművelés során napi 2-szer 300 mg dózissal kezelt 3 napnál hosszabb időn át nem maradhatnak.

Gyermekek és serdülők (2 éves és idősebb életkorban)

A Norvir ajánlott dózisa gyermekek és serdülők esetében naponta kétszer 350 mg/m² szájon át, és a napi dózis a kétszer 600 mg-ot nem haladhatja meg.

Kezdő adagként a Norvir-t 250 mg/m² dózissal kell alkalmazni, majd 2-3 naponként 2-szer 50 mg/m²-rel kell emelni. (lásd a Norvir 100 mg por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását).

Idősebb gyermekek esetében lehetőség van a Norvir por belsőleges szuszpenzióhoz fenntartó adagolását tablettákkal folytatni.

A Norvir por belsőleges szuszpenzióról tablettára történő átváltás gyermekek esetében

Por belsőleges szuszpenzióhoz dózisa	Tabletta dózisa
176 mg (17,6 ml) naponta kétszer	200 mg reggel és 200 mg este
262,5 mg (26,4 ml) naponta kétszer	300 mg reggel és 300 mg este
350 mg (35,0 ml) naponta kétszer	400 mg reggel és 300 mg este
438 mg (43,8 ml) naponta kétszer	500 mg reggel és 400 mg este
526 mg (52,6 ml) naponta kétszer	500 mg reggel és 500 mg este

A Norvir nem javasolt 2 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Különleges betegcsoportok

Idős betegek

Farmakokinetikai adatok alapján idős betegeknek nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Jelenleg nem állnak rendelkezésre e betegpopulációra jellemző adatok és ezért nincs lehetőség speciális dózis ajánlására. Mivel a ritonavir vese clearance-e elhanyagolható, vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem várható a teljestest-clearance csökkenése. Mivel a ritonavir nagy mértékben kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a hemodialízis vagy peritoneális dialízis jelentős mértékben távolítaná el azt a szervezetből.

Májkárosodás

A ritonavir első-sorban a májban metabolizálódik és azon keresztül eliminálódik. Farmakokinetikai adatok alapján enyhe és közepes fokú májkárosodás esetén az adagolás megváltoztatása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Ritonavir súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem adható (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Norvir biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Amennyiben a ritonavirt más PI-inhibitor szerek farmakokinetikai hatásmövelőjeként alkalmazzák, az együtt adott proteáz-inhibitor alkalmazási előírásának ellenjavallatokra vonatkozó részét el kell olvasni.

A ritonavir farmakokinetikai hatásmövelőként vagy antiretrovirális szerként nem adható dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknek.

In vitro és *in vivo* tanulmányok kimutatták, hogy a ritonavir erős inhibitora a CYP3A- és CYP2D6-által közvetített biotranszformációknak. Az alábbi gyógyszerek ritonavirral történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt, és hacsak nincs egyéb magyarázat, a kontraindikáció alapja, hogy a ritonavir az egyidejűleg adott gyógyszer metabolizmusát gátolhatja, ami az együtt adott gyógyszerrel szembeni fokozott expozíciót és a klinikailag jelentős mellékhatások kockázatát eredményezi.

A ritonavir enzimmoduláló hatása függhet a dózistól. Bizonyos gyógyszereknél az ellenjavallatoknak sokkal nagyobb jelentősége van, amikor a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák, mint amikor

a ritonavirt farmakokinetikai hatásvövelö szerként használják (pl. parenterális midazolám, rifabutin és vorikonazol):

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szintje emelkedett vagy csökkent		
α_1 -adrenoceptor antagonisták	Alfuzozin	Megnö az alfuzozin plazmakoncentrációja, mely súlyos hipotóniához vezethet (lásd 4.5 pont).
Analgetikumok	Petidin, piroxikám, propoxifen	Megnö a norpetidin, piroxikám, propoxifen plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen szerek okozta súlyos légzésdepresszió vagy hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib plazmakoncentráció növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. a májtoxicitás kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Venetoklax	Megnö a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózistitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmias szerek	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Megnö az amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin plazmakoncentrációja. Ezáltal fokozódik az ezen szerek okozta arrhythmias vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
Antibiotikumok	Fuzidinsav	Megnö a fuzidinsav és a ritonavir plazmakoncentrációja.
Gombaellenes szer	Vorikonazol	A ritonavir (naponta kétszer vagy többször 400 mg) és vorikonazol együtt adása ellenjavallt a vorikonazol plazmakoncentrációjának csökkenése és az esetleges hatásvesztés miatt (lásd 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Megnö az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja. Ezért fokozódik az ezen szerek okozta súlyos arrhythmias kockázata.
Köszvényellenes szerek	Kolchicin	Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
Antimycobacterialis szerek	Rifabutin	Ritonavir antiretrovirális szerként való (napi kétszer 500 mg) egyidejű alkalmazása rifabutinnal, a rifabutin megnövekedett szérumkoncentrációja miatt és a mellékhatások kockázata miatt, beleértve az uveitist (lásd 4.4 pont). A ritonavir, mint farmakokinetikai hatásművelő rifabutinnal való együttadására vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.5 pontban.
Antipszichotikumok/ Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Klozapin, pimoizid	Klozapin és pimoizid megnövekedett plazmakoncentrációja. Ezáltal megnő az ezen szerek okozta súlyos hematológiai eltérések vagy más súlyos mellékhatások kockázata.
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami comához vezethet. Az egyidejű alkalmazás kvetiapinnel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).
Ergot származékok	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Az ergot származékok megnövekedett plazmakoncentrációja akut ergot-toxicitáshoz vezet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát.
Gastrointestinalis motilitásra ható szerek	Cizaprid	Megnő a cizaprid plazmakoncentrációja. Ily módon ettől a szertől megnő a súlyos arrythmiák kockázata.
Lipidszint-módosító szerek		
HMG Co-A redukáz-inhibitorok	Lovasztatin, szimvasztatin	Megnő a lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont). Megnő a myopathia kockázata, beleértve a rhabdomyolysist (lásd 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP)-inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).

Gyógyszercsoport	Adott csoportba tartozó gyógyszerek	Magyarázat
PDE5-inhibitor	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafil	Ellenjavallt, ha kizárólag a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) kezelésére alkalmazzák. Megnö a sildenafil plazmakoncentrációja. Ezért nő a sildenafildal összefüggő nemkívánatos események lehetősége (közéjük tartozik a hypotensio és az ájulás). Az erectilis dysfunctió betegeknel a sildenafildal történő együttes alkalmazást lásd 4.4 és 4.5 pont.
	Vardenafil	Megnövekedett vardenafil plazmakoncentráció (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Szedatívumok/hipnotikumok	Klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám	Megemelkedett klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális midazolám és triazolám plazmakoncentráció. Ezért ezektől a szerekeltől az extrém szedáció és a légzésdepresszió kockázata megnő. (A parenterális midazolámra vonatkozó figyelmeztetéseket lásd a 4.5 pontban)
A ritonavir gyógyszer szintje csökkent		
Gyógynövénykészítmények	Közönséges orbáncfű	Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmú gyógynövénykészítmények, a ritonavir csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent klinikai hatásának veszélye miatt (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ritonavir nem gyógyítja meg a HIV-1-fertőzést és az AIDS-et. Ritonavirral kezelt, vagy bármilyen más antiretrovirális terápiában részesített betegeken továbbra is kialakulhatnak opportunist fertőzések, illetve a HIV-1-fertőzés egyéb szövődményei.

Ha más proteáz-gátlókkal (PI) együtt, azok farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából adják a ritonavirt, akkor a választott PI alkalmazására vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket is teljes körűen mérlegelni kell, és ezért tanulmányozni kell a választott PI alkalmazási előírását.

Antiretrovirális szerként, illetve. más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Idült hasmenésben vagy felszívódási zavarban szenvedő betegek

Hasmenés jelentkezésekor fokozott ellenőrzés javasolt. A kezelés ideje alatt viszonylag sűrűn előforduló hasmenés csökkentheti a ritonavir és más, egyidejűleg adagolt gyógyszerek felszívódását és a kezelés hatékonyságát (a betegek csökkent együttműködése miatt). A ritonavir kezelés során fellépő súlyos, ismétlődő hányás és/vagy hasmenés a veseműködés hanyatlásához vezethet. Ezért ajánlatos monitorozni a károsodott veseműködésű betegek vesefunkcióját.

Haemophilia

Proteáz-inhibitorokkal kezelt A és B típusú hemofiliás betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről, beleértve a spontán bőr alatti haematómát és haemarthrosist. Egyes betegek esetében az addig adottnál nagyobb mennyiségű VIII-as faktort is kellett alkalmazni. A leírt esetek több, mint

felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták vagy a kezelés megszakítása után újramezték. Az ok/okozati összefüggés lehetősége felmerült, bár a hatásmechanizmus nem tisztázott. Ezért a hemofiliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzékenység lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Pancreatitis

Pancreatitis gyanúját veti fel, ha kórjelző klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) és laboratóriumi rendellenességek (a szérum lipáz vagy amiláz aktivitás fokozódása) jelentkeznek. Az említett panaszok és tünetek észlelésekor meg kell vizsgálni a beteget és pancreatitis kórismézése esetén abba kell hagyni a Norvir kezelést (lásd 4.8 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladási szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladási reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mikobaktérium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladási tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immun-rekonstitúció keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitis) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Májbetegség

Az ritonavir használata ellenjavallt dekompenzált májbetegségben (lásd 4.2 pont). Krónikus hepatitis B- és C-vírusfertőzés miatt kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek esetében nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepatikus mellékhatások előfordulásának a valószínűsége. Abban az esetben, ha a beteg a ritonavir használatával egyidőben hepatitis B- vagy C-vírus elleni antivirális kezelésben is részesül, kérjük olvassa el az ezekre a készítményekre vonatkozó Alkalmazási előírásokat.

Már fennálló májbetegségben (beleértve a krónikus aktív hepatitiszt) szenvedő betegek esetében a káros májfunkciós értékek előfordulási gyakorisága magasabb a kombinált antiretrovirális kezelés során. Az ilyen betegek májfunkcióját a szokásos gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. Ha a májfunkció romlása igazolható, mérlegelendő a kezelés megszakítása vagy felfüggesztése.

Vesebetegség

A ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért károsodott veseműködésű betegek kezelésekor nem várható az egésztest-clearance csökkenése (lásd 4.2 pont).

Veseelégtelenségről, a vesefunkció beszűküléséről, a kreatininszint emelkedéséről, hypophosphataemiáról és proximális tubulopathiáról (köztük Fanconi-szindrómáról) számoltak be a klinikai gyakorlatban a tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF) alkalmazásakor (lásd 4.8 pont).

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek

esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, amennyiben izületi fájdalmat, izületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

PR-szakasz megnyúlása

A ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-szakasz csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábbról fennálló ingervezetési zavarban szenvedő, illetve a PR-távolságot ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamilt vagy atazanavirt) szedő, ritonavir-kezelés alatt álló betegeknél ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A Norvir-t csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd 5.1 pont).

Kölcsönhatások más gyógyszerekkel

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A következő figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket szem előtt kell tartani, ha a ritonavirt antiretrovirális szerként alkalmazzák. Amennyiben azonban a ritonavirt más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából, 100 mg-os, ill. 200 mg-os dózisban adják, a következő figyelmeztetések és óvintézkedések feltehetően nem érvényesek. Az utóbbi esetben azonban teljes körűen figyelembe kell venni az alkalmazott proteáz-gátlóra vonatkozó figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, ezért a szóban forgó készítmény alkalmazási előírásának 4.4 pontját áttanulmányozva kell eldönteni, hogy az adott kombinációval végzett kezelésre érvényesek-e a következőkben ismertetett tudnivalók.

PDE5-inhibitorok

Különös óvatosság szükséges ritonavirt szedő betegeknél, ha az erectilis dysfunctio kezelésére szildenafilfil vagy tadalafilfil rendelnek. Együttadásuk esetén az utóbbi készítmények koncentrációja jelentősen megemelkedik, aminek eredményeképpen mellékhatások jelentkezhettek, mint hipotónia és elhúzódo erekcio (lásd 4.5 pont). Az avanafil vagy a vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A szildenafil és a ritonavir együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertoniás betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

HMG-CoA-reduktáz gátlók

A HMG-CoA-reduktáz gátló szimvasztatin és lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A-függő, ezért ritonavir együttes adása szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal myopathia, ill. rhabdomyolysis fokozott veszélye miatt nem javasolt. Óvatosság szükséges és mérlegelendő a csökkentett dózis a ritonavir és az atorvasztatin egyidejű alkalmazása esetén, amit a CYP3A-enzim kisebb mértékben metabolizál. Bár a rosuzvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttadása kapcsán a rosuzvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Amikor ritonavirrel, mint farmakokinetikai hatásfokozóval vagy mint antiretrovirális gyógyszerrel adják együtt, az atorvasztatint és a rosuzvasztatint a legalacsonyabb dózisban kell alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP3A izoenzimtől, és nem várható, hogy kölcsönhatás alakuljon ki a ritonavirrel. Ha HMG-CoA-reduktáz terápia indokolt, használjunk pravasztatint, vagy fluvasztatint (lásd. 4.5 pont).

Kolchicin

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknél (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Digoxin

Fokozott óvatosság szükséges, ha digoxint szedő betegnek ritonavirt rendelünk, mivel ritonavir és digoxin együttes adása esetén a digoxin szintjének növekedése várható. A megnövekedett digoxin szint idővel csökkenhet (lásd 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik a ritonavir kezelés megkezdésének idején már szedtek digoxint, a digoxin adagját az addig szedett mennyiség felére kell csökkenteni, és a ritonavirral és digoxinnal történő együttes kezelés megkezdése után a beteget a következő néhány hétben a szokásosnál alaposabban kell megfigyelni.

Azoknál a betegeknél, akik már szedtek ritonavirt a digoxinkezelés megkezdésekor, a digoxin-kezelést a szokásosnál fokozatosabban kell elkezdni. A digoxinszinteket ebben az időszakban a megszokottnál gyakrabban kell ellenőrizni és amennyiben szükséges, a dózist a klinikai és EKG diagnózis alapján, ill. a digoxin szint értékeknek megfelelően változtatni kell.

Etinilösztradiol

Terápiás, ill. alacsony dózisban adagolva a ritonavir valószínűleg csökkenti az ösztradiol tartalmú fogamzásgátlók hatását és feltehetően a méhvérzés jellemzőit is módosítja, ennél fogva megfontolandó barrier-elvű, vagy más, nem-hormonális fogamzásgátló eljárás alkalmazása.

Glükokortikoidok

Ritonavir és flutikazon vagy más CYP3A4 által metabolizált glükokortikoidok együttdása nem ajánlott, kivéve ha a kezelésből származó potenciális előny meghaladja a szisztémás kortikoszteroid hatás kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

Trazodon

Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben a ritonavirt trazodont szedő betegnek írjuk fel. A trazodon CYP3A4 szubsztrát és ritonavirral együttdagolva a trazodon szintjének megemelkedése várható. Egészséges önkénteseken végzett egyszeri adagolású interakciós vizsgálatban mellékhatásként hányingert, szédülést, vérnyomásesést és ájulást tapasztaltak (lásd 4.5 pont).

Rivaroxabán

A vérzés fokozott veszélye miatt a rivaroxabánt szedő betegeknél nem javasolt a ritonavir alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Riociguat

A riociguat expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Vorapaxar

A vorapaxár expozíciójának potenciális növekedése miatt a ritonavirral való együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Bedakvilin

Az erős CYP3A4 inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

Delamanid

A delamanid és egy erős CYP3A inhibitor (ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolittal szembeni expozíciót, amit összefüggésbe hoztak a QTc szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Farmakokinetikai hatásnövelőként alkalmazott ritonavir

Az alacsony dózisban adagolt ritonavirral kombinált HIV-proteázgátlók kölcsönhatásai a választott proteázgátlótól függően eltérőek lehetnek.

A proteázgátlók kölcsönhatásainak jellemzőit befolyásoló ismert és feltételezett mechanizmusok leírását lásd a 4.5 pontban. Ezen kívül, a választott, hatásfokozás céljából ritonavirral kombinált proteázgátló alkalmazási előírását is célszerű tanulmányozni.

Szakvinavir

A ritonavir napi adagja nem haladhatja meg a 2×100 mg-ot. Ennél nagyobb dózisok alkalmazásakor bizonyítottan megnő a mellékhatások gyakorisága. A szakvinavir és ritonavir kombinált adása súlyos mellékhatásokat idézett elő: elsősorban diabéteszes ketoacidósist, illetve – mindenekelőtt régebb óta fennálló májbetegségben szenvedőkön – májműködési rendellenességeket.

Szakinavirt/ritonavirt ne adjunk rifampicinnel együtt, mert a három gyógyszer együttes adagolása (máj transzaminázszintek emelkedésével jelentkező) súlyos májtoxicitás veszélyével jár (lásd 4.5 pont).

Tipranavir

A tipranavirt 200 mg ritonavirrel kombinálva klinikai tüneteket okozó hepatitis kialakulásáról, illetve a májműködés dekompenzációjáról, többek között néhány halálesetről számoltak be. A hepatotoxicitás fokozott kockázata miatt, idült B vagy C hepatitisben is szenvedő betegek kezelésekor rendkívül körültekintően kell eljárni.

A ritonavirt nem szabad 2×200 mg-nál alacsonyabb napi dózisban adagolni, mert ebben megváltozhat a gyógyszerkombináció hatásossági profilja.

Fozamprenavir

A fozamprenavir és a ritonavir kombináció klinikai értékelése során legfeljebb 2×100 mg/nap dózisban adagolták a ritonavirt. A ritonavirt nem javallt ennél nagyobb dózisban adni, mert ennek hatására változhat a kombináció biztonságossága.

Atazanavir

Az atazanavir és ritonavir együttes alkalmazását napi egyszeri 100 mg-os dózisonál magasabb dózisok esetén klinikailag nem értékelték. A nagyobb ritonavir dózisok alkalmazása megváltoztathatja az atazanavir biztonságossági profilját (cardialis hatások, hyperbilirubinaemia), ezért az nem javasolt. A ritonavir napi egyszeri dózisének 200 mg-ra történő emelése csak abban az esetben vehető fontolóra, ha az atazanavir és a ritonavirt efavirenzzel adják együtt. Ebben az esetben szoros klinikai monitorozás indokolt. További részletekért kérjük, olvassa el az atazanavir alkalmazási előírását.

Nátrium

A Norvir kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az antiretrovirális szerként, illetve más készítmények farmakokinetikai hatásainak fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A ritonavir erősen kötődik számos citokróm P450 (CYP) rendszerhez tartozó izoenzimhez és gátolhatja az oxidációt a következő sorrendben: CYP3A4 > CYP2D6. A ritonavir együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy meghosszabbíthatja a terápiás és a mellékhatásokat. Egyes gyógyszerek esetében (pl. az alprazolám) a ritonavir CYP3A4-gátló hatása idővel csökkenhet. A ritonavir a P-glikoproteinhez is nagy affinitással kötődik és gátolhatja annak működését. A (monoterápiaként adott vagy más proteázgátlókkal kombinált) ritonavir P-glikoproteingátló hatása idővel csökkenhet (pl. digoxin és fexofenadin, lásd később „A ritonavir nem-antiretrovirális gyógyszerekre kifejtett hatásai” című táblázatban). A ritonavir induktorként serkentheti a CYP1A2, a CYP2C8 és CYP2C19 izoenzimek katalizálta glükuronidációt és oxidációt, ily módon fokozva az ezen utakon át metabolizálódó egyes hatóanyagok biotranszformációját. Ez az ilyen hatóanyagokkal szembeni csökkent szisztémás expozícióhoz vezethet, ami csökkentheti vagy lerövidítheti terápiás hatásukat.

Az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása úgyszintén fontos tájékoztatást tartalmaz a farmakokinetikai hatás fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő gyógyszerkölsönhatásokról.

A ritonavir szérumszintjét befolyásoló gyógyszerek

A ritonavir szérumszintje csökkenhet, ha közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményekkel együtt szedik. Ez a hatás a közönséges orbáncfü gyógyszermetabolizáló enzimeket indukáló hatása miatt következik be. Olyan gyógynövénykészítmények, amelyek közönséges orbáncfüvet tartalmaznak, nem adhatók ritonavirrel együtt. Amennyiben a beteg már közönséges orbáncfüvet szed, a gyógyszer szedését abba kell hagyni, és ha mód van rá, a vírusszintet ellenőrizni kell. A ritonavirszint megemelkedhet, ha a közönséges orbáncfü szedése abbamarad. A ritonavir dózisát esetleg be kell állítani. Az enzimindukációs hatás legalább 2 hétig fennmaradhat a közönséges orbáncfü készítmény szedésének abbahagyását követően (lásd 4.3 pont).

Bizonyos gyógyszerek (pl. delavirdin, efavirenz, fenitoin és rifampicin) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a ritonavir szérumszintjét. Ezeket a gyógyszerkölsönhatásokat a következő táblázatokban tüntettük fel.

A ritonavir alkalmazása által befolyásolt gyógyszerek

A ritonavir és a proteázgátlók, valamint a proteázgátlókon kívüli más antiretrovirális szerek és egyéb, nem antiretrovirális gyógyszerek közötti kölsönhatásokat a következő táblázatokban soroltuk fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C_{min}
Amprenavir	2×600 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5-szörös
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az amprenavir szérumszintje. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján, a 2×600 mg/nap dózisban adott amprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációja biztonságos és hatékony. További információt a kezelőorvos az amprenavir alkalmazási előírásában találhat.				
Atazanavir	1×300 mg/nap	1×100 mg/nap	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11-szeres
			Atazanavir ²	↑ 2-szeres	↑ 3-7-szeres
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik az atazanavir szérumszintje. Klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint, korábban már kezelt betegek számára hatékony és biztonságos az 1×300 mg/nap dózisban adott atazanavir és az 1×100 mg/nap ritonavir kombinációja. További információt a kezelőorvos az atazanavir alkalmazási előírásában találhat.				
Darunavir	600 mg/nap	2×100 mg/nap	Darunavir	↑ 14-szeres	
	A ritonavir CYP3A-gátlás következtében növeli a darunavir szérumszintjét. A darunavir terápiai hatás biztosítása érdekében ritonavirrel kell együttadni. A ritonavir napi 2×100 mg-nál nagyobb dózisainak darunavirrel történő alkalmazását nem vizsgálták. További információért lásd a darunavir alkalmazási előírását.				
Fozamprenavir	2×700 mg/nap	2×100 mg/nap	Amprenavir	↑ 2,4-szeres	↑ 11-szeres
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az amprenavir (fozamprenavir metabolit) szérumszintje. Terápiai hatásának érvényesülése érdekében, a fozamprenavirt ritonavirrel együtt kell adni. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a 2×700 mg/nap dózisban adagolt fozamprenavir és 2×100 mg/nap ritonavir kombinációja biztonságos és hatékony. 2×100 mg/nap-nál nagyobb ritonavir dózist nem vizsgáltak fozamprenavirral. További információt a kezelőorvos a fozamprenavir alkalmazási előírásában találhat.				
Indinavir	2×800 mg/nap	2×100 mg/nap	Indinavir ³	↑ 178%	N.M.
			Ritonavir	↑ 72%	N.M.

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és proteázgátlók					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Indinavir ³	↔	↑ 4-szeres
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt a ritonavir hatására emelkedik az indinavir szérumszintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatékony és biztonságos) dózisa. A ritonavirrel végzett farmakokinetikai hatásfokozás napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el. A (2×100 mg/nap) ritonavir és az (2×800 mg/nap) indinavir kombinációját – vesekövesség kialakulásának fokozott kockázata miatt – körültekintően kell alkalmazni.				
Nelfinavir	2×1250 mg/nap	2×100 mg/nap	Nelfinavir	↑ 20-39%	N.M.
	750 mg-os egyszeri adag	2×500 mg/nap	Nelfinavir	↑ 152%	N.M.
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a nelfinavir szérumszintje. E kombináció esetében nem ismertek az összetevők megfelelő (hatékony és biztonságos) dózisa. A farmakokinetikai hatás ritonavir hozzáadásával végzett fokozása napi 2×100 mg-ot meghaladó dózisok adásával érhető el.				
Szakvinavir	2×1000 mg/nap	2×100 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 15-szörös	↑ 5-szörös
			Ritonavir	↔	↔
	2×400 mg/nap	2×400 mg/nap	Szakvinavir ⁴	↑ 17-szörös	N.M.
			Ritonavir	↔	↔
	A CYP3A4 izoenzim gátlása miatt ritonavir hatására emelkedik a szakvinavir szérumszintje. A szakvinavir csak ritonavirrel együtt adható. Kombinált kezelés esetén, a 2×100 mg/nap ritonavir és 2×1000 mg/nap szakvinavir adásakor, 24 óra alatt érvényesülő szisztémás szakvinavir-expozíció a monoterápiaként, 3×1200 mg dózisban adott szakvinavir adása után észlelhetőhöz hasonló, ill. azt meghaladja. Egy klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknek naponta egyszer 600 mg dózisu rifampicint és 1000 mg szakinavirt 100 mg ritonavirrel együtt adagoltak naponta kétszer, súlyos hepatocelluláris toxicitást tapasztaltak a transzamináz normálérték felső határának > 20-szoros emelkedésével 1-5 napig tartó adagolást követően. A súlyos hepatotoxicitás kockázata miatt a szakinavirt/ritonavirt nem szabad együtt adagolni rifampicinnel. További információt a kezelőorvos a szakvinavir alkalmazási előírásában találhat.				
Tipranavir	2×500 mg/nap	2×200 mg/nap	Tipranavir	↑ 11-szeres	↑ 29-szeres
			Ritonavir	↓ 40%	N.M.
	A ritonavir CYP3A-gátlás eredményeként növeli a tipranavir szérumszintjét. Terápiás hatásának érvényesülése érdekében a tipranavirt kis adag ritonavirral együtt kell adni. A tipranavir mellé adagolt ritonavir napi dózisa nem lehet kevesebb 2×200 mg-nál, máskülönben megváltozhat a kombináció hatékonysága. További tájékoztatást a kezelőorvos a tipranavir alkalmazási előírásában találhat.				
	N.M.: Nincs meghatározva. 1. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 2×1200 mg/nap amprenavir monoterápia. 2. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 1×400 mg/nap atanavir monoterápia. 3. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×800 mg/nap indinavir monoterápia. 4. Vizsgálatok összevetése alapján, vs. 3×600 mg/nap saquinavir monoterápia.				

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és nem-proteáz-gátló antiretrovirális szerek kombinációi					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
Didanozin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap, 2 órával később bevéve	Didanozin	↓ 13%	↔

Gyógyszerkölsönhatások – ritonavir és nem-proteáz-gátló antiretrovirális szerek kombinációi					
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Értékelt gyógyszer	AUC	C _{min}
A ritonavirt táplálékkal együtt, a didanozint azonban éhgyomorra javasolt bevenni – emiatt a két gyógyszer bevétele között 2,5 óráknak kell eltelnie. Dózismódosítás aligha szükséges.					
Delavirdin	3×400 mg/nap	2×600 mg/nap	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Korábban gyűjtött adatokkal összevetve úgy tűnik, hogy a ritonavir nem befolyásolja a delavirdin farmakokinetikáját. Delavirdin és ritonavir kombinált alkalmazásakor szóba jöhet a ritonavir adagjának csökkentése.					
Efavirenz	1×600 mg/nap	2×500 mg/nap	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir és az efavirenz egyidejű alkalmazása során gyakrabban észleltek mellékhatásokat (pl. szédülést, émelygést, fonákérzést), valamint laboratóriumi rendellenességeket (pl. a májenzimek aktivitásának fokozódását).					
Maravirok	2×100 mg/nap	2×100 mg	Maravirok	↑161%	↑28%
A ritonavir CYP3A-gátlás következtében fokozza a maravirok szérumszintjét. A maravirok expozíciójának növelése céljából adható ritonavirrel. További információkért lásd a maravirok alkalmazási előírását.					
Nevirapin	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap	Nevirapin	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Kombinált alkalmazás esetén sem a nevirapin, sem a ritonavir farmakokinetikájában nem következnek be klinikai szempontból számottevő változások.					
Raltegravir	400 mg egyszeri adag	2×100 mg/nap	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
A ritonavir és a raltegravir egyidejű alkalmazása a raltegravir plazmaszintjének kismértékű csökkenését eredményezi.					
Zidovudin	3×200 mg/nap	4×300 mg/nap	Zidovudin	↓ 25%	N.M.
A ritonavir indukálhatja a zidovudin glukuronidációját és emiatt az utóbbi plazmaszintje kismértékben csökkenthet. Emiatt azonban aligha szükséges dózismódosítás.					
N.M. Nincs meghatározva. 1. Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján					

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
α₁-adrenerg receptor-antagonisták				
Alfuzozin	A ritonavir egyidejű alkalmazása esetén valószínűleg megemelkedik az alfuzozin plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Amfetaminszármazékok				
Amfetamin	Az antiretrovirális kezeléshez megfelelő dózisban adagolt ritonavir valószínűleg gátolja a CYP2D6 izoenzim működését; emiatt várhatóan nő az amfetamin és származékainak koncentrációja. E szerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a kezelés terápiás és mellékhatásait (lásd 4.4 pont).			
Fájdalomcsillapítók				
Buprenorfin	Napi 16 mg	2×100 mg/nap	↑ 57%	↑ 77%

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑108%
Glukuronid metabolitok			↔	↔
	A buprenorfinnak és aktív metabolitjának plazmaszint emelkedése nem vezetett klinikailag jelentős farmakodinámiás változásokhoz az opiát-toleranciával rendelkező beteg-populációban. Ezért egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges sem a buprenorfin, sem a ritonavir dózisának módosítása. Amennyiben a ritonavirt valamely másik proteázgátlóval és buprenorfinnal alkalmazzák együtt, konkrét adagolási információkért át kell tanulmányozni az egyidejűleg alkalmazott proteázgátló alkalmazási előírását.			
Petidin, piroxikám, propoxifen	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a norpetidin, a piroxikám és a propoxifen plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fentanil	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a fentanil plazmaszintje. Ritonavir és fentanil egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat (beleértve a légzésdepressziót).			
Metadon ¹	5 mg egyszeri dózis	2×500 mg/nap	↓ 36%	↓ 38%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glukuronidáció indukálása miatt) szükségessé válhat a metadon adagjának növelése. A dózishelyesbítést a metadon megfigyelt klinikai hatása alapján kell mérlegelni.			
Morfin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor (a glukuronidáció indukálása miatt) csökkenhet a morfin plazmaszintje.			
Antianginás szerek				
Ranolazin	A ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő. A ranolazinnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Antiarrhythmias szerek				
Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az amiodaron, a bepridil, a dronedaron, az enkainid, a flekainid, a propafenon és a kinidin plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Digoxin	0,5 mg egyszeri iv. dózis	2×300 mg/nap 3 napon keresztül	↑ 86%	N.M.
	0,4 mg egyszeri per os dózis	2×200 mg/nap 13 napon keresztül	↑ 22%	↔

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
	Ez a kölcsönhatás minden bizonnyal a P-glikoprotein-mediált digoxin-kiáramlás ritonavir általi módosítására vezethető vissza (antiretrovirális hatás kiváltásához, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő ritonavir dózisok után egyaránt jelentkeznek). A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb digoxinszint idővel – az enzimindukció kiteljesedésének megfelelően – csökken (lásd 4.4 pont).			
Asthma elleni szerek				
Teofillin ¹	3×3 mg/kg/nap	2×500 mg/nap	↓ 43%	↓ 32%
	Ritonavirral együtt adva a CYP1A2 izoenzim indukciója miatt szükségessé válhat a teofillin adagjának növelése.			
Daganatellenes szerek és kinázgátlók				
Afatinib	20 mg egyszeri adag	2x200 mg; 1 órával előtte	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg egyszeri adag	2x200 mg; egyidejűleg	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg egyszeri adag	2x200 mg; 6 órával utána	↑ 11%	↑ 5%
	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir emlő carcinoma rezisztencia fehérjét (BCRP) és akut P-gp-t gátló hatása miatt. Az AUC- és C _{max} -növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A Norvir afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges (lásd az afatinib alkalmazási előírásában). Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.			
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet. Az abemaciklib és a Norvir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.			
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a ritonavir expozíciója, és megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül a ritonavirral történő egyidejű alkalmazásakor megnőhet az apalutamid szérumkoncentrációja, ami súlyos mellékhatásokat – például görcsrohamokat – okozhat. A ritonavir apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.			
Ceritinib	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A Norvir ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.			
Dazatinib, nilotinib, vinkrisztin, vinblasztin	Ritonavir egyidejű alkalmazása esetén emelkedhetnek a szérumkoncentrációk, amely a mellékhatások fokozott incidenciájának lehetőségét eredményezi.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Enkorafenib	Ritonavirral történő egyidejű alkalmazáskor megnőhet az enkorafenib szérumkoncentrációja, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a ritonavir együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és ritonavir használata szükséges, a betegeket gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.			
Fosztamatinib	A fosztamatinib és a ritonavir egyidejű alkalmazása megemelheti a fosztamatinib R406 metabolitjának expozícióját, ami dóziszfüggő nemkívánatos eseményeket – például májtoxicitást, neutropeniát, hipertóniát vagy hasmenést – okozhat. Ha ilyen események fordulnak elő, a fosztamatinib alkalmazási előírásából tájékozódjon a dózisszökkentésre vonatkozó ajánlásokról.			
Ibrutinib	Az ibrutinib szérumkoncentrációja növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, ami fokozhatja a toxicitás, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a ritonavir egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a ritonavirt feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózist 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.			
Neratinib	A ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet. A neratinib és a Norvir együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).			
Venetoklax	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax alkalmazási előírása). Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózist legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlószerral együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd a venetoklax alkalmazási előírását).			
Véralvadásgátlók				
Rivaroxabán	10 mg egyszeri adag	2×600 mg/nap	↑153%	↓55%
	A CYP3A és a P-gp izoenzimek gátlása miatt megemelkedik a rivaroxabán szérumszintje, és fokozódik a farmakodinámiai hatása, ami fokozott vérzésveszélyhez vezethet. Ezért a ritonavir alkalmazása nem javasolt rivaroxabánt kapó betegeknél.			
Vorapaxár	A szérumkoncentráció emelkedhet a ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt. A vorapaxár és a Norvir együttes adása kerülendő (lásd vorapaxár alkalmazási előírása).			
Warfarin S-Warfarin R-Warfarin	5 mg egyszeri adag	2×400 mg/nap	↑9% ↓33%	↓9% ↔

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C_{max} értékére kifejtett hatás
	A CYP1A2 és CYP2C9 izoenzimek indukciója miatt csökken az R-warfarin szérumszintje, ugyanakkor az egyidejűleg adott ritonavir kevésbé befolyásolja az S-warfarin farmakokinetikáját. Az R-warfarinszint csökkenése miatt gyengülhet a véralvadásgátló hatás. Ennek megfelelően, antiretrovirális hatás kiváltásához, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos monitorozni a véralvadási paramétereket.			
Antiepileptikumok				
Karbamazepin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a karbamazepin plazmaszintje. Ritonavir és karbamazepin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Divalproex, lamotrigin, fenitoin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a CYP2C9 izoenzim által katalizált oxidációt és glükuronidációt – ezáltal várhatóan csökkenti a görcsgátlók plazmaszintjét. Az utóbbi szerek és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni az antiepileptikumok szérumszintjeit és terápiás hatásait. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumszintjét.			
Antidepresszánsok				
Amitriptilin, fluoxetin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin	Az antiretrovirális hatást biztosító dózisban adagolt ritonavir feltehetően gátolja a CYP2D6 izoenzim működését. Ennek következtében várhatóan emelkedik az imipramin, az amitriptilin, a nortriptilin, a fluoxetin, a paroxetin, és a szertralin plazmakoncentrációja. A felsorolt szerek és antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan ellenőrizni a kezelés terápiás és mellékhatásait.			
Dezipramin	100 mg egyszeri p.os dózis	2×500 mg/n ap	↑ 145%	↑ 22%
	A 2-hidroxi-metabolit AUC értéke 15%-kal, maximális plazmaszintje 67%-kal csökken. Antiretrovirális hatás kiváltásához elegendő dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos csökkenteni a dezipramin adagját.			
Trazodon	50 mg egyszeri dózis	2×200 mg/n ap	↑ 2,4-szeres	↑ 34%
	Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor megnőtt a trazodon mellékhatásainak gyakorisága. Ezt a kombinációt körültekintően kell alkalmazni; a trazodon kezelést a lehető legkisebb adaggal kell elkezdni, továbbá monitorozni kell a klinikai hatást és a kezelés tolerálhatóságát.			
Köszvényellenes szerek				

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Kolhicin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor a kolhicin koncentrációjának emelkedése várható. Életveszélyes és halálos gyógyszerkölsönhatásokat jelentettek kolhicinnel és ritonavirral (CYP3A4 és P-gp gátlás) kezelt, vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont). Lásd a kolhicin alkalmazási előírását.			
Antihisztaminok				
Asztemizol, terfenadin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg megemelkedik az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirral kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Fexofenadin	A ritonavir módosíthatja a P-glikoprotein-mediált fexofenadin-kiáramlást akkor, ha antiretrovirális szerként adagolják, vagy ha farmakokinetikai hatásfokozóként, így a fexofenafin emelkedett koncentrációját eredményezve. A ritonavirral kezelt betegeken észlelt magasabb fexofenadin szint idővel – az enzimindukció kiteljesedésével – csökken.			
Loratadin	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a loratadin plazmaszintje. Ritonavir és loratadin egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Fertőzés elleni szerek				
Fuzidinsav	Egyidejű alkalmazás esetén valószínűleg emelkedik mind a fuzidinsav, mind pedig a ritonavir plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Rifabutin ¹	150 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 4-szeres	↑ 2,5-szeres
25-O-dezacetil-rifabutin metabolit			↑ 38-szoros	↑ 16-szoros
	A rifabutin AUC értékének jelentős növekedése miatt ellenjavallt az antiretrovirális hatást kiváltó dózisú rifabutin egyidejű adása (lásd 4.3 pont). Egyes, a hatás farmakokinetikai fokozásához elegendő dózisban adott ritonavirral együtt adagolt proteázgátlók alkalmazása esetén indokolt lehet heti 3×150 mg-ra csökkenteni a rifabutin adagját. A vonatkozó ajánlásokat a választott proteázgátló alkalmazási előírásában kell megnézni. Megfontolandó a HIV-fertőzött betegeken kialakult tuberkulózis szakszerű kezelésére vonatkozó hivatalos iránymutatások szem előtt tartása.			
Rifampicin	Bár a rifampicin indukálhatja a ritonavir metabolizmusát, korlátozott adatok azt mutatják, hogy amikor nagy dózisú ritonavirt (napi 2 × 600 mg) adnak együtt rifampicinnel, a rifampicin járulékos indukáló hatása (a ritonavir indukáló hatásához képest) kismértékű, és nagy dózisú ritonavir-terápia esetén nem feltétlenül fejt ki klinikailag jelentős hatást a ritonavir plazmaszintjére. A ritonavir hatása a rifampicinre nem ismeretes.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Vorikonazol	2×200 mg/nap	2×400 mg/nap	↓ 82%	↓ 66%
	2×200 mg/nap	2×100 mg/nap	↓ 39%	↓ 24%
	Az antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavirt ellenjavallt vorikonazzal együtt adni, mert ez esetben az utóbbi plazmaszintje csökken (lásd 4.3 pont). A kombinált adagolás a ritonavir farmakológiai hatás fokozásához elegendő dózisaik alkalmazása esetén is kerülendő, kivéve, ha az – a kezelés várható előnyeinek és lehetséges veszélyeinek mérlegelése alapján – helyénvaló.			
Atovakon	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir indukálja a glükuronidációt és ezáltal várhatóan csökkenti az atovakon plazmaszintjét. Az utóbbi és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a szérumszinteket, ill. a terápiás hatásokat.			
Bedakvilin	Csak ritonavirrel készült interakciós vizsgálat nem áll rendelkezésre. Egy interakciós vizsgálatban, ahol a bedakvilint egyszeri dózisban, a lopinavir/ritonavirt többszöri dózisban alkalmazták, a bedakvilin AUC-értéke 22%-kal nőtt. A növekedést valószínű, hogy a ritonavir okozta. A ritonavir ezen hatása kifejezettebb lehet tartós együttes alkalmazás során. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).			
Klaritromicin	2×500 mg/nap	3×200 mg/nap	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicin metabolit			↓ 100%	↓ 99%
	A klaritromicin széles terápiás tartományának köszönhetően ép veseműködésű betegek kezelésekor aligha szükséges dózismódosítás. A klaritromicin 1 grammot meghaladó napi dózisban nem adható együtt antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel. Vesekárosodott betegek kezelésekor megfontolandó a klaritromicin adagjának csökkentése: 30-60 ml/perc kreatinin-clearance esetén 50%-kal, < 30 ml/perc CR _{CL} esetén 75%-kal.			
Delamanid	Nem végeztek interakciós vizsgálatot kizárólag ritonavirral. Egy egészséges önkénteseken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban, amelyet naponta kétszer adott 100 mg delamaniddal és naponta kétszer adott 400/100 mg lopinavir/ritonavirral végeztek 14 napon keresztül, a DM-6705 delamanid metabolit expozíciója 30%-kal emelkedett. Mivel a DM 6705 összefüggésbe hozható a QTc távolság megnyúlásának kockázatával, így, amennyiben a delamanid és a ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás javasolt a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.4 pont és a delamanid alkalmazási előírása).			
Eritromicin, itraconazol	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését; emiatt várhatóan emelkedik az eritromicin és az itraconazol plazmaszintje. Az eritromicin és ritonavir egyidejű alkalmazásakor ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Ketokonazol	200 mg/nap	2×500 mg/nap	↑ 3,4-szeres	↑ 55%

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
	A ritonavir gátolja a ketokonazol CYP3A-izoenzimek által katalizált metabolizmusát. A tápcsatornai és hepatikus mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt, megfontolandó a ketokonazol adagjának csökkentése, ha a beteg antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirt is kap egyidejűleg.			
Szulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160 mg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	A ritonavir egyidejű alkalmazása során aligha szükséges módosítani a szulfametoxazol/trimetoprim adagját.			
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok				
Klozapin, pimozid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klozapin és a pimozid plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Haloperidol, riszperidon, tioridazin	Az antiretrovirális hatást kiváltó dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP2D6 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a haloperidol, a riszperidon és a tioridazin plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lurazidon	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja. A lurazidonnal történő egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Kvetiapin	A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja. A Norvir és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást (lásd 4.3 pont).			
β2-agonisták (hosszú hatású)				
Szalmeterol	A ritonavir gátolja a CYP3A4-et, és ennek következtében a szalmeterol plazmakoncentráció kifejezett emelkedése várható. Ezért egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.			
Kalciumcsatorna-blokkolók				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	A más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából, ill. antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a kalciumcsatorna-blokkolók plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és a mellékhatásokat.			
Endothelin-antagonisták				
Boszentán	Ritonavir és boszentán egyidejű alkalmazásakor a boszentán dinamikus egyensúlyi állapotú maximális koncentrációja (C _{max}) és a görbe alatti terület (AUC) megemelkedhet.			
Riociguat	A szérumkoncentráció növekedhet a ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt. A riociguat és a Norvir együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat alkalmazási előírása).			
Ergotszármazékok				

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik az ergotszármazékok plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont).			
Az emésztőrendszer motilitására ható szer				
Cizaprid	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a cizaprid plazmaszintje, ezért ez a kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
HCV-re direkt ható antivirális szerek				
Glecaprevir/ pibrentasvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt. A glecaprevir/pibrentasvir és a Norvir együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő ALT-szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.			
HCV-proteáz-gátló				
Szimeprevir	1 × 200 mg/nap	12 óránként 100 mg	↑ 7,2-szeres	↑ 4,7-szeres
A ritonavir a CYP3A4 gátlása révén megnöveli a szimeprevir plazmakoncentrációját. Nem ajánlott a ritonavir együttdadása szimeprevirrel.				
HMG-CoA-reduktáz gátlók				
Atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pravasztatin, roszuvasztatin, szimvasztatin	Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan erőteljesen emelkedik azoknak a HMG-CoA- reduktáz gátlóknak a plazmaszintje, amelyek metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A izoenzimek működésétől (pl. lovasztatin, szimvasztatin). A magas lovasztatin-, ill. szimvasztatin-koncentráció myopathia (pl. rhabdomyolysis) kialakulására hajlamosíthat, ezért az említett szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). Az atorvasztatin metabolizmusa kevésbé függ a CYP3A izoenzimek aktivitásától. Bár a roszuvasztatin eliminációja nem függ a CYP3A izoenzimtől, ritonavirrel való együttdadása kapcsán a roszuvasztatin-expozíció növekedését jelentették. E kölcsönhatás mechanizmusa nem tisztázott, de lehet, hogy transzporter-gátlás eredménye. Az atorvasztatint vagy a roszuvasztatint a lehető legalacsonyabb dózisban kell antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt alkalmazni. A pravasztatin és a fluvasztatin metabolizmusa független a CYP3A izoenzimek működésétől, ezért ritonavir egyidejű alkalmazásakor várhatóan nem lépnek fel gyógyszerkölcsönhatások. Ily módon, ha HMG-CoA-reduktáz gátló alkalmazása szükséges, ajánlatos pravasztatint, vagy fluvasztatint adni.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Hormonális fogamzásgátlók				
Etinilösztadiol	50 µg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↓ 40%	↓ 32%
	Antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása esetén az etinilösztadiol plazmaszintjének csökkenése miatt megfontolandó az áttérés barrier-típusú, vagy más, nem-hormonális fogamzásgátlásra. A ritonavir valószínűleg módosítja a méhvérzés jellegét és feltehetően csökkenti az ösztadiol-tartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát (lásd 4.4 pont).			
Immunszuppresszív szerek				
Ciklosporin, takrolimusz, everolimusz	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A4 izoenzim működését – emiatt várhatóan megemelkedik a ciklosporin, a takrolimusz, illetve az everolimusz plazmaszintje. E szerek és a ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Lipidszint-módosító szerek				
Lomitapid	A CYP3A4 inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja. A Norvir lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).			
Foszfodiészteráz (PDE5)-gátlók				
Avanafil	50 mg egyszeri adag	600 mg 12 óránként	□□13-szoros	□□2,4-szeres
	Az avanafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Szildenafil	100 mg egyszeri adag	2×500 mg/nap	↑ 11-szeres	↑ 4-szeres↔
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavirrel együtt csak óvatosan szabad szildenafil alkalmazni az erektilis diszfunkció kezelésére, ill. a 48 óra alatt bevett sildenafil adagja semmi esetre sem haladhatja meg a 25 mg-ot (lásd 4.4 pont). Pulmonális hipertenzióban szenvedő betegeken ellenjavallt a sildenafil és a ritonavir kombinált alkalmazása (lásd 4.3 pont).			
Tadalafil	20 mg egyszeri adag	2×200 mg/nap	↑ 124%	↔
	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának ideje alatt körültekintően, csökkentett dózisban (legfeljebb 10 mg 72 órás időközönként), és a mellékhatások felismerése érdekében fokozott ellenőrzés mellett kell adni tadalafilt az erektilis diszfunkció kezelésére (lásd 4.4 pont). Ha ritonavirrel egyidejűleg adnak tadalafilt pulmonalis arteriális hipertóniában szenvedő betegeknél, a tadalafil alkalmazási előírásában leírtaknak megfelelően kell eljárni.			
Vardenafil	5 mg egyszeri adag	2×600 mg/nap	↑ 49-szeres	↑ 13-szoros

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
	A vardenafil egyidejű alkalmazása ritonavirrel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Nyugtatók/altatók				
Klorazepát, diazepam, esztazolam, flurazepam, orális és parenterális midazolám	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klorazepát, a diazepam, az esztazolám és a flurazepam plazmaszintje, ezért ezeket a szereket ellenjavallt ritonavirrel kombinálni (lásd 4.3 pont). A midazolámot a CYP3A4 izoenzim jelentős mértékben metabolizálja. Ezért a Norvirral történő egyidejű alkalmazása e benzodiazepin plazmakoncentrációinak jelentős emelkedését okozhatja. Nem végeztek gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot a Norvir benzodiazepinekkel történő egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Más CYP3A4-gátlók adatai alapján a midazolám plazmakoncentrációi várhatóan jelentősen magasabbak, ha a midazolám adása orálisan történik. Ezért a Norvir nem adható egyidejűleg orális midazolámmal (lásd 4.3 pont) és óvatosság szükséges a Norvir és a parenterális midazolám alkalmazásakor. A parenterális midazolám más proteázgátlókkal történő egyidejű alkalmazása alapján elképzelhető a 3-4-szeres midazolám plazmaszint-emelkedés. Ha a Norvir-t parenterális midazolámmal együtt adják, erre intenzív osztályon vagy hasonló helyen kell sort keríteni, ahol a szoros klinikai megfigyelés és az esetleges légzésdepresszió és/vagy elhúzódozó szedáció megfelelő orvosi ellátása biztosított. Mérlegelendő a midazolám dózisának módosítása, különösen, ha a midazolámot ismételt dózisban adják			
Triazolám	0,125 mg egyszeri adag	200 mg, 4 adag	↑ > 20-szoros	↑ 87%
	Ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a triazolám plazmaszintje, ezért kombinált alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).			
Petidin	50 mg egyszeri orális adag	2×500 mg/nap	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidin metabolit			↑ 47%	↑ 87%
	Ritonavir adása esetén – a fájdalomcsillapító és központi idegrendszeri serkentő hatást kifejtő norpetidin metabolit koncentrációjának emelkedése miatt – ellenjavallt a petidin egyidejű alkalmazása. A norpetidin szérumkoncentrációjának emelkedésekor fokozódhat a központi idegrendszeri hatások (pl. görcsrohamok) kockázata (lásd 4.3 pont).			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Alprazolám	1 mg egyszeri adag	2×200 mg/nap 2 napig	↑ 2,5-szeres	↔
		2×500 mg/nap 10 napig	↓ 12%	↓ 16%
	Ritonavir hozzáadása után az alprazolám metabolizmusának gátlását észlelték. Tíz napos ritonavir adagolás után már nem volt észlelhető a ritonavir gátló hatása. Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek farmakokinetikai hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir alkalmazásának első néhány napján – vagyis az alprazolám-metabolizmus indukciójának kiteljesedéséig – körültekintően kell adni az alprazolámot.			
Buszpiron	Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir gátolja a CYP3A izoenzimek működését – emiatt várhatóan megemelkedik a buszpiron plazmaszintje. Buszpiron és ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat.			
Altatók				
Zolpidem	5 mg	200 mg, 4 adag	↑ 28%	↑ 22%
	A zolpidem együtt adható ritonavirral, azonban a túlzott mértékű szedáció kialakulásának lehetősége miatt gondos monitorozás szükséges.			
Dohányzásról való leszokást elősegítő szerek				
Bupropion	150 mg	100 mg 12 óránként	↓ 22%	↓ 21%
	150 mg	600 mg 12 óránként	↓ 66%	↓ 62%
	A bupropiont elsősorban a CYP2B6 izoenzim metabolizálja. A bupropion ritonavir ismételt dózisaival való egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a bupropion plazmaszintjét. Úgy gondolják, hogy e hatások háttérében a bupropion metabolizmusának indukciója áll. Mindazonáltal, mivel a ritonavirról szintén kimutatták, hogy in vitro gátolja a CYP2B6 izoenzimet, az ajánlott bupropion dózist nem szabad túllépni. Szemben a ritonavir hosszú időtartamú alkalmazásával, a bupropionnal nem tapasztaltak kölcsönhatást az alacsony dózisú (2 × 200 mg naponta, 2 napon át) ritonavir rövid időtartamú alkalmazását követően. Ez arra utal, hogy a bupropion plazmakoncentrációk csökkenésére több nappal a ritonavir együttadásának megkezdését követően kerülhet sor.			

A ritonavir hatásai az egyidejűleg adott, nem-antiretrovirális gyógyszerekre				
Egyidejűleg adott gyógyszer	Az egyidejűleg adott gyógyszer adagja (mg)	A NORVIR adagja (mg)	Az egyidejűleg adott gyógyszer AUC értékére kifejtett hatás	Az egyidejűleg adott gyógyszer C _{max} értékére kifejtett hatás
Szteroidok				
Inhalációs, injektálható vagy intranazális flutikazon-propionát, budezonid, triamcinolon	A ritonaviren kívül inhalációs vagy intranazális flutikazon-propionáttal is kezelt betegeken szisztémás kortikoszteroid-hatásokat – többek között Cushing-szindrómát, mellékvesekéreg-szuppressziót – észleltek (a plazma kortizolszint 86%-os csökkenésével). Hasonló kölcsönhatás más, a CYP3A izoenzimek által metabolizált kortikoszteroidok (pl. budezonid és triamcinolon) adása esetén is előfordulhat. Következésképp, az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazása csak abban az esetben javallt, ha a kezelés várható előnye felülmúlja a szisztémás kortikoszteroid-hatásból származó kockázatot (lásd 4.4 pont). Megfontolandó a glükokortikoid adagjának csökkentése, ill. szükséges a lokális és szisztémás hatások gondos monitorozása. Alternatív megoldásként nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált glükokortikoid (pl. beklometazon) alkalmazására kell áttérni. A glükokortikoid kezelés abbahagyáskor hosszabb időn keresztül, progresszívan kell csökkenteni a szteroid adagját.			
Dexametazon	A ritonavir farmakokinetikai hatásműködőként vagy antiretrovirális szerként gátolja a CYP3A-t és mint várható, növeli a dexametazon plazmakoncentrációját. Ajánlott a terápiás hatások és a mellékhatások gondos monitorizálása, ha a dexametazont együtt adjuk a ritonavirral.			
Prednizolon	20 mg	2×200 mg/nap	↑ 28%	↑ 9%
	A prednizolon és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és mellékhatások gondos monitorozása javasolt. Négy, ill. 14 napos ritonavir-adagolás után 37%-kal, ill. 28%-kal nő a prednizolon metabolit AUC értéke.			
Pajzsmirigyhormon-pótló terápia				
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavirt tartalmazó gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról. A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.			
	N.M.: Nincs meghatározva. 5. Párhuzamos csoportok összehasonlítása alapján. 6. A trimetorpimmal együtt szulfametoxazol is adtak.			

Kardiológiai és neurológiai tüneteket észleltek dizopiramid, mexiletin, illetve nefazadon ritonavirral való együttes alkalmazás során. A gyógyszerkölcsönhatás lehetősége nem kizárható.

A fent felsorolt interakciók mellett, mivel a ritonavir proteinkötődése nagyfokú, az egyidejűleg szedett más, a ritonavirt a fehérjekötődéséből kiszorító gyógyszerek alkalmazása esetén fokozottabb terápiás és toxikus hatások kialakulásának lehetőségére is gondolni kell.

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

Ha a ritonavirt más gyógyszerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adják, akkor szem előtt kell tartani, hogy az egyidejűleg adagolt proteázgátló alkalmazási előírása a gyógyszer interakcióra vonatkozóan is fontos tudnivalókat tartalmaz.

Protonpumpagátlók és H₂-receptor antagonisták

A protonpumpagátlók és a H₂-receptor antagonisták (pl. omeprazol és ranitidin) csökkenthetik az egyidejűleg alkalmazott proteázgátlók plazmakoncentrációit. A savtermelődést csökkentő hatóanyagok egyidejű alkalmazásának következményéről szóló konkrét információkat lásd az együttadott proteázgátló alkalmazási előírásában. A ritonavirrel támogatott proteázgátlók (lopinavir/ritonavir, atazanavir) interakciós vizsgálatai alapján az omeprazol, illetve a ranitidin egyidejű alkalmazása az expozíció csekély (kb. 6 – 18%-os) mértékű változása ellenére nem módosítja lényegesen a ritonavir farmakokinetikai hatásfokozó hatékonyságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nagy számú terhes nő (6100 élve születés) volt kitéve ritonavirnak a terhesség ideje alatt, közülük 2800-an az első trimeszterben. Ezek az adatok javarészt olyan expozíciókból származnak, amelyek során a ritonavirt gyógyszer-kombináció részeként – nem terápiás dózisban, hanem annál alacsonyabb adagban – alkalmazták, más proteázgátlók hatásának farmakokinetikai fokozása céljából. Ezek az adatok nem tükrözik azt, hogy a veleszületett fejlődési rendellenességeket monitorozó, populáció-alapú felmérérendszerek által regisztrált gyakorisághoz képest megnőtt volna a születési defektusok gyakorisága. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Norvir alkalmazható terhesség alatt, amennyiben az klinikailag szükséges.

A ritonavir és orális fogamzásgátlók között kedvezőtlen kölcsönhatás lép fel. Ennélfogva, a kezelés ideje alatt más, hatékony és biztonságos fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni.

Szoptatás

A korlátozott számú publikált adat alapján a ritonavir kimutatható a humán anyatejben.

Nem áll rendelkezésre információ a ritonavirnak a szoptatott csecsemőre gyakorolt, vagy a gyógyszernek a tejtermelésre gyakorolt hatásáról. Mivel fennáll (1) a HIV-transzmisszió (HIV-negatív csecsemőkben), (2) a vírussal szembeni rezisztencia kialakulásának (HIV-pozitív csecsemőkben) és (3) a szoptatott csecsemőnél súlyos mellékhatások jelentkezésének a lehetősége, a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket, amennyiben Norvir-t kapnak.

Termékenység

A ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Az állatkísérletek nem mutattak a ritonavir esetén a termékenységre gyakorolt káros hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A szédülés ismert nemkívánatos mellékhatás, gépjárművezetéskor és gépek üzemeltetésekor ezt figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A más szerek hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából adott ritonavir alkalmazása során fellépő mellékhatások a kombinációban alkalmazott konkrét proteázgátlótól (PI) függenek, ezért a várható mellékhatásokról a választott PI alkalmazási előírásából kell tájékozódni.

Klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások felnőtt betegekénél

A ritonavirt önmagában vagy más antiretrovirális szerrel kombinációban kapó betegekénél a következő, gyógyszer mellékhatásokról számoltak be a leggyakrabban: gastrointestinalis tünetek (köztük hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi)), neurológiai eltérések (ideértve a paresthesiát és az orális paresthesiát) és fáradtság/asthenia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi középsúlyos-súlyos, a ritonavirrel lehetséges vagy esetleges kapcsolatban álló mellékhatásokról számoltak be. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A nem ismert gyakoriságú eseményeket a posztmarketing surveillance során észlelték.

A klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatalt követően felnőtt betegekénél észlelt nemkívánatos hatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Alacsony fehérvérsejtszám, csökkent hemoglobinszint és neutrophil sejtszám; emelkedett eosinophil sejtszám, valamint thrombocytopenia
	Nem gyakori	Magas neutrophil sejtszám
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység (pl. urticaria, arcon jelentkező oedema).
	Ritka	Anaphylaxia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, köszvény, oedema és perifériás oedema
	Nem gyakori	Diabetes mellitus
	Ritka	Hyperglycaemia
	Gyakori	Kiszáradás (általában gastrointestinalis tünetek kísérő jelensége)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dysgeusia, orális és perifériás fonákérzések, fejfájás, szédülés, perifériás neuropathia
	Gyakori	Álmatlanság, szorongás, zavartság, figyelemzavar, ájulás, konvulzió
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás

A klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatal követően felnőtt betegeknel észlelt nemkívánatos hatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, hypotensio, köztük orthostaticus hypotonia, végtagok hidegsége
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Pharyngitis, oropharyngealis, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom (gyomortáji és alhasi), émelygés, hasmenés (beleértve a súlyos, elektrolitzavart okozó hasmenést), hányás, emésztési zavar
	Gyakori	Étvágytalanság, flatulencia, a szájnyálkahártya kifelégyesedése, gastrointestinalis vérzés, gastrooesophagealis reflux, pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis (ideértve a GOT, GPT és GGT szint emelkedését), emelkedett szérumbilirubinszint (icterus)
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Viszketés, bőrkiütés (köztük erythemás és maculopapuláris)
	Gyakori	Acne
	Ritka	Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis (TEN)
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia és hátfájás
	Gyakori	Myositis, rhabdomyolysis, myalgia, myopathia/CPK-aktivitás fokozódása
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Gyakori vizeletürítés, vesefunkció beszűkülése (azaz oliguria, emelkedett kreatininszint)
	Nem gyakori	Akut veseelégtelenség
	Nem ismert	Vesekövesség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazáshelyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság, köztük asthenia, kipirulás, kimelegedés
	Gyakori	Láz, testtömegcsökkenés

A klinikai vizsgálatokban, valamint a forgalomba hozatal követően felnőtt betegeknek észlelt nemkívánatos hatások		
Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Az amiláz aktivitás fokozódása, csökkent szabad és ossztiroxinszint
	Nem gyakori	Emelkedett vércukorszint, , emelkedett magnéziumszint és emelkedett alkalikus foszfátaszint

Kiválasztott mellékhatások leírása

A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó transzaminázszint-emelkedést, klinikai tünetekkel járó hepatitis és sárgaság előfordulását is észlelték ritonavir egyedül vagy más antiretrovirális készítményekkel kombinációban történő alkalmazása során.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitiszt) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd 4.4 pont).

Ritonavir terápiaiban részesülő betegeknek pancreatitist figyeltek meg, beleértve a hypertriglyceridaemiás eseteket is. Néhány esetben a folyamat halálhoz vezetett. Előrehaladott HIV-fertőzött betegek esetében nagyobb a kockázata a trigliceridszint emelkedésének és a pancreatitis előfordulásának (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiaiban (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Norvir biztonsági profilja 2 éves, valamint idősebb gyermekek és serdülők esetén hasonló a felnőtteknél tapasztaltnak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Akut ritonavir túlادagolásról emberek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Egy beteg a klinikai vizsgálatok alatt két napig 1500 mg/nap adag ritonavirt vett be és paraesthesiáról számolt be, amely az adag csökkentésével rendeződött. Egy esetben eosinophiliával járó veseelégtelenségről számoltak be.

Állatoknál (egereknél és patkányoknál) bizonyos toxicitási tüneteket figyeltek meg: csökkent aktivitás, ataxia, dyspnoe, remegés.

Kezelés

Ritonavirtúladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. A ritonavirtúladagolás esetén általános támogató kezelés szükséges, amelynek ki kell terjednie a vitális jelek megfigyelésére és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzésére. Az oldódási jellemzők és transzintestinalis elimináció lehetőségének következtében túladagolás esetén ajánlott a gyomormosás és az aktív szén használata. A dialízis nem valószínű, hogy hatékony a hatóanyag jelentős mennyiségének eltávolítására, tekintettel a nagymértékű hepatikus metabolizációra és a nagyarányú fehérjekötődésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szer, proteáz-inhibitorok ATC kód: J05AE03

A más készítmények hatásainak farmakokinetikai fokozása céljából alkalmazott ritonavir

A hatás farmakokinetikai fokozása annak köszönhető, hogy a ritonavir erőteljesen gátolja más szerek CYP3A izoenzim általi metabolizmusát. A hatásfokozás mértéke az egyidejűleg adott proteázgátló (PI) lebontásának anyagcsereútjától, valamint a PI ritonavir-metabolizmusra kifejtett hatásától függ. Naponta 2×100 -200 mg ritonavir adásával általában – a kombinált PI sajátosságaitól függően – maximális mértékben gátolható az egyidejűleg adott proteázgátló metabolizmusa. A ritonavirnak az egyidejűleg adott PI metabolizmusára kifejtett hatásaival kapcsolatos további tájékoztatás a 4.5 pontban, valamint a PI alkalmazási előírásában található.

Az antiretrovirális szerként alkalmazott ritonavir

A ritonavir a HIV-1- és a HIV-2-aszpartil-proteáz orálisan aktív, peptidomimetikus inhibitora. A HIV-proteáz gátlása következtében ez az enzim nem képes katalizálni a gag-pol poliprotein prekursor szintézisét, amely éretlen morfológiájú, további fertőzés kiváltására képtelen HIV-részecskék termelődéséhez vezet. A ritonavir szelektív affinitással rendelkezik a HIV-proteázzal szemben, de csak csekély aktivitást mutat a humán aszpartil-proteázok iránt.

Az 1996-ban törzskönyvezett ritonavir volt az első proteázgátló, amelynek hatékonyságát klinikai végpontokat értékelő vizsgálat bizonyította. Mindazonáltal, anyagcseregátló aktivitása miatt a ritonavirt jelenleg javarészt más proteázgátlók farmakokinetikai hatásainak fokozására alkalmazzák a klinikai gyakorlatban (lásd 4.2 pont).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-szakaszt randomizált, placebo- és aktív-kontrollos (napi egyszeri 400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték, 45 egészséges felnőttél, 10 mérésrel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-szakasz maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbsége a placebohoz viszonyítva napi kétszer 400 mg ritonavir esetében 5,5 (7,6) volt. A 3. napon adott ritonavir körülbelül 1,5-szer nagyobb expozíciós értéket eredményezett, mint amit az ajánlott napi kétszer 600 mg dózis esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 msec értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan QTcF-szakaszt, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 msec küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 msec és 24,4 msec között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 252 msec volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd 4.4 pont).

Rezisztencia

Ritonavirre rezisztens HIV-1 izolátumokat szelektáltak *in vitro*, illetve terápiás dózisban adagolt ritonavirrel kezelt betegekből.

A ritonavir antiretrovirális aktivitásának csökkenése elsősorban a proteázgén V82A/F/T/S és I84V kodonjainak mutációira vezethető vissza. A ritonavir-rezisztencia kialakulásához a proteázgén más régióiban (20, 33, 36, 46, 54, 71, és 90 pozíciókban) felhalmozódó mutációk is hozzájárulhatnak. A ritonavir-rezisztenciát eredményező mutációk általában halmozódnak, ill. keresztrezisztencia kialakulása miatt a HIV-vírus más proteázgátlókra is rezisztenssé válhat. A proteázgátlók terápiás hatását csökkentő génmutációkkal kapcsolatos tudnivalókról a PI alkalmazási előírásából és annak hivatalos folyamatos frissítéseiből kell tájékozódni.

Klinikai farmakodinámiás tulajdonságok

A ritonavir (egyedüli vagy más antiretrovirális szerekkel együttes) hatását a betegség aktivitását jelző biológiai markerekre, mint a CD4 sejt szám és a vírus-RNS, HIV-1-fertőzött betegeken végzett klinikai vizsgálatokban állapították meg. A legfontosabb vizsgálatok a következők.

Alkalmazás felnőtteknél

Egy 1996-ban befejezett kontrollos klinikai vizsgálatban a mortalitás és az AIDS meghatározó eseményeinek csökkenését tapasztalták ritonavir kiegészítő kezelés hatására olyan betegeknél, akik már előzőleg extenzív előkezelést kaptak nukleozidanalógokkal, valamint, akik CD4- sejt száma ≤ 100 sejt/ μ l volt. A kiindulási értéktől számított átlagos eltérés 16 hét után a ritonavirrel kezelt csoportban a HIV-RNS-szint esetében $-0,79 \log_{10}$ volt (a maximális csökkenés középértéke: $1,29 \log_{10}$), míg a kontrollcsoportban $-0,01 \log_{10}$. A leggyakrabban használt nukleozidok ebben a tanulmányban a zidovudin, sztavudin, didanozin és zalcitabin voltak.

Egy 1996-ban befejezett, előző antiretrovirális terápiában nem részesült, kevésbé előrehaladott állapotú HIV-1 fertőzött betegekben (CD4 200-500 sejt/ μ l) végzett vizsgálat során a ritonavir zidovudinnal való kombinációban vagy anélkül lecsökkentette a vírusterhelést a plazmában és megnövelte a CD4 sejt számot. A HIV-RNS-szintek átlagos eltérése a kiindulási értéktől 48 hét után $-0,88 \log_{10}$ volt a ritonavir-csoportban, $-0,66 \log_{10}$ a ritonavir + zidovudin-csoportban, ill. $-0,42 \log_{10}$ a zidovudin-csoportban.

Szükséges a ritonavir-terápia menetének vírusterhelés-meghatározással való értékelése, mivel fennáll a rezisztencia fellépésének kockázata, amint a 4.1 pontban (Terápiás javallatok) szerepel.

Alkalmazás gyermekeknél

Egy 1998-ban befejezett nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során HIV-fertőzött, klinikailag stabil állapotban lévő gyermekeknél az RNS-szintek szignifikáns javulását ($p = 0,03$) észlelték egy hármas kombinációval (ritonavir, zidovudin és lamivudin) végzett, 48 hetes kezelést követően.

Egy 2003-ban befejeződött vizsgálat során ötven, HIV-1-vírussal fertőzött, proteázgátlóval és lamivudinnal korábban még nem kezelt, 4 hetes – 2 éves gyermeket kezelték naponta 2×350 - 450 mg/m^2 dózisban adagolt ritonavir, $3 \times 160 \text{ mg/m}^2$ zidovudin és $2 \times 4 \text{ mg/kg}$ lamivudin kombinációjával. Az *intent-to-treat* elemzés szerint 16, ill. 104 hetes kezelés után a betegek 72%-ánál, ill. 36%-ában sikerült ≤ 400 kópia/ml szintre csökkenteni HIV-1 RNS plazmakoncentrációját. A terápiás hatás mértéke adagolási sémától és a betegek életkorától függetlenül hasonló volt. Egy 2000-ben befejezett vizsgálatban 76, HIV-1 fertőzött, 6 hónapos – 12 éves korú, proteázgátlóval korábban még nem kezelt és lamivudinnal és/vagy sztavudinnal korábban még nem kezelt gyermek kapott 12 óránként 350 mg/m^2 vagy 450 mg/m^2 ritonavirt lamivudinnal és sztavudinnal együtt. Az „*intent-to-treat*” analízisekben a 350 mg/m^2 -es dóziscsoportba tartozó betegek 50%-a, és a 450 mg/m^2 -es dóziscsoportba tartozó betegek 57%-a ért el a 48. héten ≤ 400 kópia/ml-es plazma HIV-1 RNS csökkenést.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ritonavirnak nincs parenterálisan alkalmazható formája, ezért a felszívódás mértéke és az abszolút biohasznosulása nem meghatározott. A ritonavir farmakokinetikáját nem éhomi HIV-pozitív önkéntes felnőtteknél többszöri adagolás mellett vizsgálták. Többszöri dózis alkalmazásánál a látszólagos clearance (Cl/F) idő- és dóziszfüggő növekedése miatt a ritonavir akkumulációja kissé alacsonyabb, mint ahogy azt az egyszeri dóziszból számolták. Bár a ritonavir minimális koncentrációja idővel csökkenést mutatott, valószínűleg az enzimindukció miatt, a második hét végére stabilizálódott. A maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő (T_{max}) a dózisok növelése mellett is állandóan 4 óra maradt. A vese-clearance átlagosan 0,1 l/h-nál kisebb volt, és viszonylagos állandóságot mutatott az egész dózistartományban.

Az alábbi táblázat a különböző adagolási sémák alapján végzett ritonavir monoterápia során megfigyelt farmakokinetikai paramétereket összegezi. A ritonavir plazmakoncentrációja 100 mg dózissal tablettáknál egyszeri, nem éhgyomorral történő adását követően a 100 mg lágyszorú kapszula adása utánhoz hasonló.

Ritonavir adagolási séma					
	1×100 mg/nap	2×100 mg/nap ¹	1×200 mg/nap	2×200 mg/nap	2×600 mg/nap
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC ₁₂ vagy 24 (µg·óra/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (óra)	~5	~5	~4	~8	~3 - 5
Cl/F (l/óra)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ A megadott értékek geometriai átlagok. Megjegyzés: A ritonavirt (mindegyik feltüntetett adagolási séma esetében) étkezés után adagolták.

A táplálék hatása a szájon át adott ritonavir felszívódására

A táplálék kissé csökkenti a Norvir tabletták biohasznosulását. Egyetlen, 100 mg-os adag Norvir tabletták közepes zsírtartalmú étellel (857 kcal, a kalória 31%-a zsír eredetű) vagy magas zsírtartalmú étellel (907 kcal, a kalória 52%-a zsír eredetű) történő adása a ritonavir AUC és C_{max} értékének átlagosan 20-23%-os csökkenésével járt.

Eloszlás

A ritonavir látszólagos megoszlási térfogata (V_B/F) kb. 20-40 l egyetlen 600 mg-os dózis után. A ritonavir fehérjekötődése humán plazmában kb. 98-99%-os és 1,0-100 µg/ml koncentráció felett a plazma fehérjekötődése konstans. A ritonavir hasonló affinitással kötődik mind a humán alfa 1-savas glycoproteinhez (AAD), mind a humán szérumban albuminhoz (HSA).

A szöveti eloszlást vizsgáló kísérleteket patkányokban ¹⁴C-vel jelzett ritonavirral végezték, amelyek során igazolódott, hogy a legnagyobb gyógyszer-koncentráció a májban, mellékvesékben, hasnyálmirigyben, vesékben és pajzsmirigyben alakult ki. A patkány nyirokcsomóiban vizsgált szövet/plazma arány kb. 1-es értéke azt mutatja, hogy a ritonavir bejut a nyirokszövetekbe. Az agyba a ritonavir minimális mértékben jut be.

Biotranszformáció

A ritonavirt jelentős mértékben a máj citokrom- P450 enzimrendszere metabolizálja, elsősorban a CYP3A4 izoenzim, kisebb százalékban a CYP2D6 izoenzim. Állatkísérletek, valamint humán hepatikus mikroszómákkal végzett *in vitro* kísérletek igazolták, hogy a ritonavir elsősorban oxidatív metabolizmuson megy át. Emberekben négyféle ritonavir metabolitot azonosítottak. A legjelentősebb az izopropiltiazol oxidációs metabolit (M-2), amelynek vírusölő hatása hasonlít az alapvegyület hatásához. Azonban, az M-2 metabolit AUC értéke kb. 3%-a volt az alapvegyület AUC értékének.

Kimutatták, hogy a ritonavir más kis adagban is nagymértékben befolyásolja más proteáz-gátlók (és egyéb, nem a CYP3A4 izoenzim által metabolizált szerek) farmakokinetikáját. Hasonlóképpen, más proteáz-gátlók is befolyásolhatják a ritonavir farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Izotóppal jelzett ritonavir eliminációja humán vizsgálatok szerint elsősorban a hepatobiliaris rendszeren keresztül történik; a radioaktivitás kb. 86%-át a székletből nyerték vissza, amelynek egy része feltehetően a fel nem szívódott ritonavirból származott. Az elvégzett kísérletek alapján megállapítható, hogy a ritonavir elsősorban nem a vesén át választódik ki, amit az állatkísérletek is bizonyítanak.

Különleges betegcsoportok

A ritonavir férfiakban, illetve nőkben meghatározott AUC, ill. C_{max} értékei között nincs klinikai szempontból számottevő különbség. A ritonavir farmakokinetikai paraméterei és a testtömeg, valamint a zsírtartalom között nem igazoltak statisztikailag szignifikáns összefüggést. Azoknál az 50-70 éves betegeknek, akiket lopinavirral kombinációban adott 100 mg ritonavirral kezeltek, vagy akik a ritonavirt nagyobb dózisban, más proteázgátlók nélkül szedték, a ritonavir plazmaexpozíciójának mértéke hasonló a fiatalabb felnőtteknél megfigyelthez.

Károsodott májműködésű betegek

A ritonavirt ismételt, egészséges önkénteseknek 2×500 mg/nap, ill. enyhe-középsúlyos (Child–Pugh A és B stádiumú) májkárosodásban szenvedőknek 2×400 mg/nap dózisban adagolva a ritonavir-expozíció mértéke – dózisnormalizálás után – nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Károsodott veseműködésű betegek

Károsodott veseműködésű betegeken nem tanulmányozták a ritonavir farmakokinetikai paramétereit. Mindazonáltal, a ritonavir elhanyagolható mértékű renális clearance-ét szem előtt tartva, károsodott veseműködésű betegek esetében nem várható az egésztest-clearance változása.

Gyermekek

A dinamikus egyensúlyi állapot farmakokinetikáját értékelték 2 évesnél idősebb, HIV-fertőzött gyermekeknek. A betegeknek naponta két alkalommal, 250 mg/m^2 -tól – 400 mg/m^2 -ig terjedő dózist adtak. A gyermekek kezelésekor a két alkalommal, 350 -tól 400 mg/m^2 mennyiségben alkalmazott ritonavir kezelés során mért koncentráció összevethető volt a felnőttek naponta kétszeri, 600 mg (kb, 330 mg/m^2) mennyiséggel történt kezelése során kapott értékekkel. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva 2 évesnél idősebb gyermekeknek $1,5$ - $1,7$ -szer gyorsabb volt a ritonavir orális clearance-ének ($CL/F/m^2$), mint felnőtteknél.

A ritonavir dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit 2 évesnél fiatalabb, naponta 2×350 - 450 mg/m^2 ritonavirral kezelt gyermekeknek tanulmányozták. A mért ritonavir koncentráció-értékek széles tartományban szórtak és valamivel alacsonyabbak voltak a 2×600 mg/nap (átlagosan napi 330 mg/m^2) ritonavirral kezelt felnőttek esetében mért értékeknek. Az egyes dóziscsoportokat összehasonlítva a ritonavir orális clearance-ének ($CL/F/m^2$) életkorfüggő csökkenését mutatták ki. Ennek medián mértéke 3 hónaposnál fiatalabb csecsemők csoportjában $9,0 \text{ l/óra/m}^2$, 3-6 hónapos csecsemők esetében $7,8 \text{ l/óra/m}^2$, míg 6-24 hónaposak körében $4,4 \text{ l/óra/m}^2$ volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokkal végzett ismételt dózistoxicitás vizsgálatok a legfontosabb célszervekként a májat, retinát, pajzsmirigyet és a vesét határozták meg. A májban észlelt elváltozások érintették a hepatocelluláris, biliaris és a phagocytá elemeket is a májenzimek ezzel együtt járó emelkedésével. Retinalis pigment epithelium hyperplasiát (RPE-t) és károsodást észleltek a ritonavirral rágszálakon végzett összes vizsgálat során, de nem tapasztalták ugyanezt kutyákban. Ultrastrukturális bizonyítékok arra engednek következtetni, hogy ezen retinalis elváltozások másodlagosak a phospholipidosis mellett. Azonban, humán klinikai vizsgálatok nem bizonyítottak hasonló, gyógyszer-indukálta szemelváltozásokat. A pajzsmirigy elváltozások állatkísérletekben reverzibilisnek bizonyultak a gyógyszer alkalmazásának megszakítása után. Humán klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki klinikailag jelentős elváltozást a

pajzsmirigy-funkciók vizsgálatában. Veseelváltozásokat (köztük tubularis degenerációt, krónikus gyulladást és proteinuriát) észleltek patkányokban, amelyeket fajspecifikus spontán betegségnek gondolnak. Klinikailag jelentős vese-rendellenességeket klinikai vizsgálatok során nem észleltek. A patkányokon észlelt fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, a magzatok testtömegének csökkenése, a csontosodás késése, zsigeri elváltozások – köztük a here késői leszállása) elsősorban az anyaállat számára toxikus adagok alkalmazásakor lépett fel. Nyúlban a fejlődéskárosító toxicitás (embriópusztulás, az utódok számának csökkenése, a magzati testtömeg csökkenése) az anyaállatok számára toxikus dózisok adása során jelentkezett.

A ritonavir nem bizonyult mutagénnek, illetve clastogénnek egy sor *in vitro* és *in vivo* próba során, beleértve az Ames bakteriológiai reverz mutációs vizsgálatot (amelynek során *S. Typhimurium*-ot és *E. colit* használtak), az egér lymphoma eljárást, az egérsajt micronucleus vizsgálatot és a kromoszóma aberráció vizsgálatot humán lymphocytákban.

Ritonavirrel kezelt egereken és patkányokon végzett hosszú időtartamú karcinogenitási vizsgálatokban tumorképző potenciált mutattak ki e fajok esetében, de ezeket nem tekintik relevánsnak humán vonatkozásban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta:

Kopovidon
Szorbitán-laurát
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Makrogolok
Hidroxipropil-cellulóz
Talkum
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Norvir tabletták fehér, nagysűrűségű polietilén (HDPE), polipropilén kupakkal lezárt tartályban kerül forgalomba.

A Norvir tableta három kiszerelésben kerül forgalomba:

- 1 tartályban 30 tableta
- 1 tartályban 60 tableta
- Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 tartályban egyenként 30) filmtableta

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/016/005-07

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. augusztus 26.

Forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2006. augusztus 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Filmtableta és por belsőleges szuszpenzióhoz

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

Kizárólag a por belsőleges szuszpenzióhoz esetén

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**NORVIR POR BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓHOZ – A doboz 30 tasakot tartalmaz, melyek egyenként 100 mg ritonavirt tartalmaznak****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Norvir 100 mg por belsőleges szuszpenzióhoz
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavir tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tasak belsőleges szuszpenzióhoz való por
A doboz 1 keverőpoharat és 2 adagoló szájfecskendőt is tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/016/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Norvir 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NORVIR POR BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓHOZ - Tasak Cimkeszövege

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Norvir 100 mg por belsőleges szuszpenzióhoz
ritonavir
Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
NORVIR FILMTABLETTA - DOBOZ, BLUE BOX-SZAL**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Norvir 100 mg filmtabletta
Ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavir tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
60 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A Norvir tablettát táplálékkal együtt kell bevenni.
A Norvir tablettát egészben, szétrágás, kettétörés vagy összetörés nélkül kell lenyelni.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Gyermekbiztos zárószerkezet.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Norvir 100 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NORVIR FILMTABLETTA - Tartály címke szövege

1. A GYÓGYSZER NEVE

Norvir 100 mg filmtabletta
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavir tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁS SAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

NORVIR FILMTABLETTA - 90 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 tartályban egyenként 30 filmtabletta), blue box-szal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Norvir 100 mg filmtabletta
Ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavir tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 tartályban egyenként 30) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

A Norvir tablettát táplálékkal együtt kell bevenni.

A Norvir tablettát egészben, szétrágás, kettétörés vagy összetörés nélkül kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Gyermekbiztos zárószerkezet.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/016/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Norvir 100 mg tabletta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**NORVIR FILMTABLETTA TARTÁLY CÍMKESZÖVEG – 3 TARTÁLY****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Norvir 100 mg filmtabletta
ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg ritonavir tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁS SAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/016/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználók számára

Norvir 100 mg por belsőleges szuszpenzióhoz ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Norvir és milyen betegségek esetén alkalmazható
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Norvir-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Norvir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Norvir-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Norvir és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Norvir hatóanyaga a ritonavir. A Norvir a humán immundeficiencia vírus (HIV) proteáz enzimjének gátlására szolgáló gyógyszer. A Norvir-t más HIV-ellenes gyógyszerekkel (antiretrovirális szerekkel) kombinációban írják fel. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a legmegfelelőbb gyógyszerkombinációt.

A Norvir-t az AIDS-t okozó HIV-vírussal fertőzött, két éves vagy idősebb gyermekek és felnőttek szedik.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Norvir-t szedni

Ne szedje a Norvir-t

- ha allergiás a ritonavir hatóanyagra vagy a Norvir (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májbetegségben szenved.
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (széles körben használatosak allergiás tünetek kezelésére; ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók lehetnek);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (szívritmuszavarok kezelésére);
 - dihidroergotamin, ergotamin (migrénes fejfájás kezelésére);
 - ergonovin, metilergonovin (szülést vagy abortuszt követő túlzott vérzés elállítására alkalmazzák);
 - klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepám, triazolám vagy szájon át szedett midazolám (amelyeket az alvás segítésére és/vagy a szorongás csökkentésére adnak);
 - klozapin, pimozid (amelyeket a kóros gondolatok és érzések kezelésére adnak);
 - kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris zavar és súlyos depresszió kezelésére);
 - lurazidon (depresszió kezelésére);
 - ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);

- petidin, piroxikám, propoxifen (fájdalom enyhítésére);
- cizaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);
- rifabutin (bizonyos fertőzések megelőzésére/kezelésére)*;
- vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére használatos)*;
- szimvasztatin, lovasztatin (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- lomitapid (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- alfuzozin (jóindulatú prosztata megnagyobbodás (BPH) kezelésére);
- fuzidinsav (bakteriális fertőzések kezelésére);
- szildenafilfil, ha Ön egy, a tüdő artériás magasvérnyomásának (pulmonális artériás hipertónia) nevezett tüdőbetegségben szenved, amely légzési nehézséget okoz. Azok a betegek, akik nem szenvednek ilyen betegségben, orvosi felügyelet mellett szedhetik a szildenafilfil impotencia (merevedési zavarok [erektilis diszfunkció] kezelésére (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot);
- avanafil vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- kolchicin (köszvény kezelésére), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*-ot) tartalmazó készítmények, mert ezek meggátolhatják, hogy a Norvir megfelelően fejtse ki a hatását. A közönséges orbáncfüvet gyakran használják fel olyan gyógynövény-készítményekben, amelyek vény nélkül kaphatók.

*Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön szedhet rifabutint és/vagy vorikonazol hatásfokozó (kis adag) Norvirral, de a Norvir teljes adagban nem szedhető együtt ezzel a két gyógyszerrel.

Ha Ön jelenleg bármely fent említett gyógyszert szedi, kérdezze meg kezelőorvosát más gyógyszer szedésére történő áttérésről a Norvir alkalmazása alatti időre.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot, amely különleges figyelmet igénylő gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazásról nyújt tájékoztatást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Norvir alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fontos információk

- Ha a Norvir-t más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt szedi, fontos, hogy az e gyógyszerekhez mellékelt beteg tájékoztatókat is figyelmesen elolvassa. Ezekben a beteg tájékoztatókban további információk lehetnek azokra a helyzetekre vonatkozóan, amikor a Norvir alkalmazását kerülni kell. Ha a Norvir-ral (ritonavirral) vagy a többi felírt gyógyszerrel kapcsolatban bármilyen további kérdése van, kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A Norvir nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-et.
- A Norvir-t szedő betegeknél szintén kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel szövődő fertőző betegségek és más kórképek. Ezért fontos, hogy Ön a Norvir szedésének időtartama alatt kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alább említett állapotok fennállnak, vagy korábban fennálltak önnél:

- **Májbetegség** a kórtörténetben.
- **Hepatitisz B vagy C** (B vagy C típusú járványos májgyulladás), amelyet retrovirusellenes szerek kombinációjával kezelnek, mert a májra gyakorolt hatások miatt Ön a súlyos és esetlegesen életveszélyes reakciók fokozottabb kockázatának van kitéve. Rendszeres vérvizsgálatra lehet szükség annak megállapítására, hogy a mája megfelelően működik-e.
- **Öröklött vérzékenység (hemofília)**, mert az ilyen típusú gyógyszert (proteázgátlókat) szedő hemofiliás betegek körében fokozott vérzékenységről számoltak be. A jelenség oka nem

ismeretes. Önnek további véralvadást elősegítő gyógyszerre (VIII. faktorra) lehet szüksége bármilyen vérzés megállítására érdekében.

- **Merevedési zavar (erektilis diszfunkció)**, mivel a merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek alacsony vérnyomást és elhúzódó merevedést idézhetnek elő.
- **Cukorbetegség**, mert egyes proteázgátlót szedő betegeknél megnövekedett vércukorszintről és a cukorbetegség rosszabbodásáról vagy kialakulásáról számoltak be.
- **Vesebetegség**, mert lehet, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell egyéb gyógyszereinek (például a proteáz-gátlóknak) adagolását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

- Ha nem javuló (tartós) **hasmenése vagy hányása** van, mert ez csökkentheti az Ön által szedett gyógyszerek hatásosságát.
- **Hányinger, hányás** vagy **gyomorfájdalom**, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek. Egyes Norvir-t szedő betegeknél súlyos hasnyálmirigy-problémák alakulhatnak ki. Beszéljen kezelőorvosával a lehető leghamarabb, ha ez vonatkozik Önre.
- **Fertőzés tünetei** – azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes előre haladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző tünetek léphetnek fel, akkor is, ha nem voltak tudatában e betegségüknek. Úgy tartják, hogy e tünetek azért alakulnak ki, mert a test immunválasza javul és segíti a szervezetet e fertőzések leküzdésében.
Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak miután elkezd gyógyszert szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalom** (főként a csípőben, a térdben és a vállban), illetve mozgási nehézség esetén értesítse kezelőorvosát, mert ez egy, a csontot elpusztító betegség (oszteonekrózis) tünete lehet. Egyes betegeknél, akik többféle antiretrovirális gyógyszert szednek, kialakulhat ez a betegség.
- **Izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy gyengeség**, különösen proteázgátlókat és nukleozid-analógokat magában foglaló antiretrovirális kezeléssel összefüggésben. Ritkán ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (lásd 4 pont – „Lehetséges mellékhatások”).
- **Szédülés, szédelés, rövid ideig tartó ájulás vagy szívritmuszavar**. A Norvir-t szedő betegek egy részénél elváltozás észlelhető az elektrokardiogramon (EKG). Mondja el kezelőorvosának, ha szívbetegsége vagy ingerületvezetési zavara van.
- Ha bármely más egészségügyi jellegű aggálya/problémája van, beszéljen kezelőorvosával amilyen hamar csak tud.

Gyermekek és serdülők

A Norvir 2 éves kor alatti gyermekek számára nem javallt.

Egyéb gyógyszerek és a Norvir

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető Norvirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Norvir-t” címszó alatt. Vannak olyan egyéb gyógyszerek, melyek csak bizonyos, az alábbiakban ismertetett körülmények között használhatók.

Az alábbi figyelmeztetések olyan esetekre vonatkoznak, amikor a Norvir-t teljes adagban szedik. Mindazonáltal e figyelmeztetések akkor is érvényesek lehetnek, ha a Norvir-t alacsonyabb (hatásnövelő) adagokban alkalmazzák más gyógyszerekkel együtt.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mert fokozott óvatosság válhat szükségessé.

- **Szildenafil vagy tadalafil** impotencia (merevedési zavarok avagy erektilis diszfunkció) kezelésére. Az alacsony vérnyomás és az elhúzódó merevedés elkerülése érdekében csökkentenie kell-e gyógyszerek adagját és/vagy az adagolás gyakoriságát. Nem szedhet Norvir-t sildenafillel, ha tüdő artériás magasvérnyomásban (pulmonális artériás hipertóniában) szenved (lásd 2 pont - **Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd a Norvir-t szedni**). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a tüdőverőérben lévő magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) miatt tadalafilt szed.
- **Kolchicin** (köszvény ellen), mivel a Norvir emelheti e gyógyszer vérszintjét. Nem szedheti a Norvir-t kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még feljebb a „**Ne alkalmazza a Norvir-t**” pontot).
- **Digoxin** (szívgyógyszer). A szívproblémák elkerülése érdekében kezelőorvosának esetleg módosítania kell a digoxin adagját és rendszeres megfigyelés alatt kell tartania Önt a digoxin és a Norvir szedése során.
- Etinil-ösztradiolt tartalmazó **hormonális fogamzásgátlók**, mert a Norvir csökkentheti e gyógyszerek hatékonyságát. Ajánlatos helyettük a gumióvszer vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. Az ilyen típusú hormonális fogamzásgátló Norvirral történő egyidejű alkalmazása esetén rendszertelen havivérzést is észlelhet.
- **Atorvasztatin és roszuvasztatin** (a vér magas koleszterinszintjének csökkentésére), mert a Norvir növelheti e gyógyszerek vérszintjét. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bármilyen koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szed a Norvirrel (lásd még fentebb a “**Ne alkalmazza a Norvir-t**” című részt).
- **Szteroidok** (pl. dexametazon, flutikazon-propionát, prednizolon, triamcinolon), mert a Norvir fokozhatja e gyógyszerek vérszintjét, ami Cushing-szindrómához („holdvilágarc” kialakulásához) és a kortizol hormon csökkent termeléséhez vezethet. Kezelőorvosa esetleg csökkenteni kívánja a szteroid adagját, illetve szorosabb megfigyelés alatt tartani az Önnél kialakuló mellékhatásokat.
- **Trazodon** (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel Norvirral való egyidejű alkalmazás esetén nemkívánatos hatások, mint hányinger, szédülés, alacsony vérnyomás és ájulás fordulhat elő.
- **Rifampicin** (tuberkulóziselleni gyógyszer) és **szakvinavir** (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel Norvirral történő egyidejű alkalmazás esetén súlyos májkárosodás fordulhat elő.
- **Boszentán, riociguat** (pulmonális artériás hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel a Norvir fokozhatja e gyógyszer vérszintjét.

Vannak gyógyszerek, amelyek esetleg nem szedhetők Norvirral, mert hatásaik egyidejű alkalmazás mellett növekedhetnek vagy csökkenhetnek. Egyes esetekben kezelőorvosának bizonyos tesztekkel kell végeznie, változtatnia az adagot, illetve rendszeresen követnie az Ön állapotát. Ezért kell Önnek tájékoztatnia kezelőorvosát bármilyen gyógyszer szedéséről, beleértve azokat is, amiket saját maga vásárol, köztük a gyógynövény-készítményeket is. Különösen fontos az alábbi gyógyszerek szedéséről való tájékoztatás:

- amfetamin, illetve amfetamin-származékok;
- antibiotikumok (pl. eritromicin, klaritromicin);
- daganatellenes gyógyszerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dazatinib, nilotinib, ibrutinib, venetoklax, vinkrisztin, vinblasztin);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztamatatinib);
- véralvadásgátlók (pl. rivaroxabán, vorapaxár, warfarin);
- depresszióellenes gyógyszerek (pl. amitriptilin, dezipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon);
- gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itrakonazol);
- antihisztaminok (pl. loratidin, fexofenadin);
- antiretrovirális gyógyszerek, köztük HIV-proteázgátlók (amprenavir, atazanavir, darunavir, fozamprenavir, indinavir, nelfinavir, szakvinavir, tipranavir) nem-nukleozid reverz

- transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) és egyéb szerek (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
 - krónikus hepatitisz C (HCV) vírusfertőzésben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer (pl. glecaprevir/pibrentasvir és szimeprevir);
 - szorongás elleni gyógyszer (buspiron);
 - asztma ellenes gyógyszer (teofillin, szalmeterol);
 - atovakon, amelyet a tüdőgyulladás egy bizonyos típusának és maláriának a kezelésére alkalmaznak;
 - buprenorfin, amelyet krónikus fájdalom kezelésére használnak;
 - bupropion, amelyet a dohányzástól való leszokás elősegítésére használnak;
 - epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenitoin);
 - szívgyógyszerek (pl. dizopiramid, mexiletin és kalciumcsatorna-gátlók, mint amilyen az amlodipin, a diltiazem és a nifedipin);
 - immunrendszer működését elnyomó gyógyszerek (pl. ciklosporin, takrolimusz, everolimusz);
 - levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
 - morfin és morfin szerű gyógyszerek súlyos fájdalmak kezelésére (pl. metadon, fentanil);
 - altatók (pl. alprazolám, zolpidem) az injekciós formában alkalmazott midazolámmal együtt;
 - erős hatású nyugtatók (trankvillánsok) (pl. haloperidol, riszperidon, tioridazin);
 - köszvény kezelésére szolgáló kolhicin.

Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető Norvirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Norvir-t” címszó alatt.

Norvir egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Lásd 3. pont.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nagy mennyiségű információ áll rendelkezésre a ritonavir (a Norvir hatóanyaga) terhesség alatti alkalmazásáról. Általában a terhes nők a terhesség első három hónapját követően kaptak kis (hatásnövelő) adagú ritonavirt más proteázgátlókkal együtt. A Norvir az átlagnépességgel összehasonlításban nem fokozta veleszületett rendellenességek kialakulásának kockázatát.

A szoptatás nem javasolt a HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretene, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Norvir szédülést okozhat. Ha ez előfordul Önnél, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Norvir-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvos és a gyógyszerész által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ezt a gyógyszert minden nap, naponta egyszer vagy kétszer, étellel együtt kell bevenni.

A pontosan 100 mg-os dózisok (100, 200, 300, 400, 500 vagy 600 mg) elkészítéséhez minden egyes tasak teljes tartalmát öntse lágy ételre (alma püré vagy vanília puding) vagy keverje össze kis mennyiségű folyadékkal (víz, csokoládés tej vagy gyermek tápszer) és fogyassza el a teljes adagot.

100 mg-nál kevesebb vagy 100 mg-ok közötti dózisok esetén a tasak teljes tartalmát folyadékkal kell összekeverni, majd ezután kell az orvos által előírt ml-ben kifejezett mennyiséget az adagoló fecskendő segítségével kimérni.

Tápszondával történő alkalmazás esetén kövesse a „Hogyan vegyem be a folyadékkal elkészített Norvir szájon át szedhető szuszpenzió megfelelő helyes adagját?” rész utasításait. **Vizet használjon a gyógyszer összekeverésére**, és a gyógyszer beadásához kövesse a tápszonda használati utasítását.

A Norvir ajánlott adagolása:

- ha a Norvir-t más HIV-ellenes készítmény hatásának növelésére alkalmazzák, a szokásos adag felnőtteknek 1 vagy 2 tasak naponta egyszer vagy kétszer. Részletesebb adagolási útmutató, beleértve gyermekek részére szólót is, a Norvirral való kombinációban adott HIV-ellenes gyógyszerek Betegtájékoztatójában található.
- ha kezelőorvosa teljes adagot ír fel, felnőttek esetében a kezelést reggel 3 tasak, majd 12 óra múlva ismét 3 tasak bevitelével lehet elkezdni és az adagot fokozatosan, legfeljebb 14 nap alatt lehet a teljes, napi kétszer 6 tasak adagra emelni. Gyermekek (2-12 év) esetében ennél kisebb adaggal kell kezdeni, majd fokozatosan emelni a testtömegüknek megfelelő legnagyobb adagig.

Kezelőorvosától kérhet tanácsot az alkalmazandó adagot illetően.

A Norvir-t is naponta kell szedni a HIV kontrollálása érdekében, függetlenül attól, hogy Ön mennyivel jobban érzi magát. Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Norvir alkalmazásában, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Hasmenés esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy külön megfigyelés szükséges.

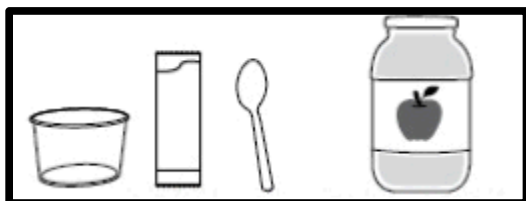
Mindig legyen Önnél elegendő Norvir, hogy ne fogyjon el váratlanul a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba megy, bizonyosodjék meg arról, hogy van elég Norvir Önnél addig, amíg újabbat tud beszerezni.

A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való pornak hosszabb ideig tartó utóíze van. A szájban kialakuló utóíz eltüntethető, ha mogyoróvaját, mogyorókrémet vagy fekete ribizli szörpöt fogyaszt közvetlenül a gyógyszer bevétele után.

Egyszerre mindig csak egy adagot készítsen el a megfelelő számú tasakok felhasználásával. Mikor a port összekeverte étellel vagy itallal, feltétlenül vegye be az egész adagot 2 órán belül. Ne keverje a Norvirit semmi mással anélkül, hogy kezelő orvosával vagy gyógyszerészével megbeszelné azt.

Hogyan vegyem be a Norvir belsőleges porhoz való szuszpenzió (teljes tasak) megfelelő adagját ételhez keverve?

Kövesse az alábbi utasításokat:



Keverő-
pohár Norvir
tasak Kanál Lágy étel,
almaszósz vagy
vaníliapuding

1. lépés: Mielőtt összekeverné a Norvir dózisát, készítse elő a következőket: (lásd 1. ábra).

2. lépés: Ellenőrizze a recepten a tasakok számát vagy hívja kezelőorvosát, gyógyszerészét.

1. ábra

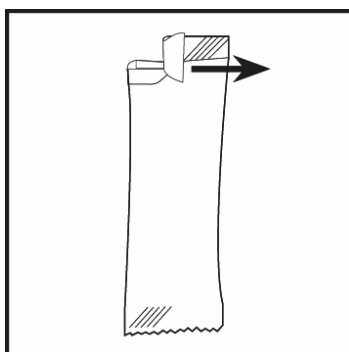
3. lépés: A keverőpohár első használata előtt mossa el a keverőpoharat meleg, mosogatószeres vízben. Ezután öblítse le, és hagyja levegőn megszáradni.

4. lépés: Tegyen egy kis adagnyi lágy ételt (almaszószt vagy vanília puding) a keverőpohárba (lásd 2. ábra).



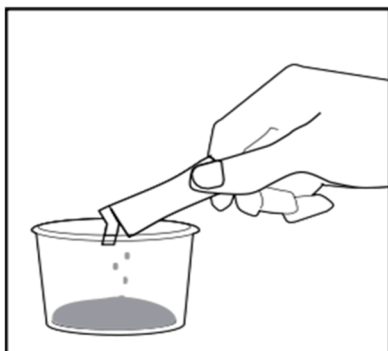
2. ábra

5. lépés: Nyissa ki a tasakot (lásd 3. ábra).



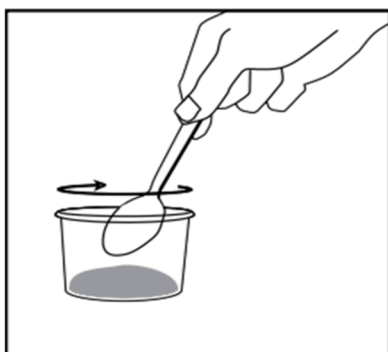
3. ábra

6. lépés: Öntse a tasakban lévő ÖSSZES port az ételre (lásd 4. ábra).



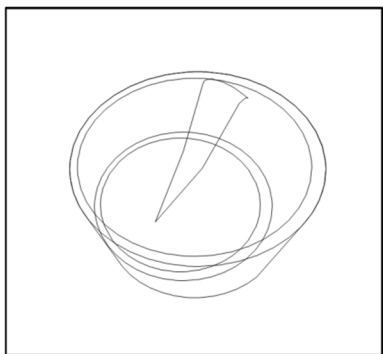
4. ábra

7. lépés: Alaposan keverje el (lásd 5. ábra)

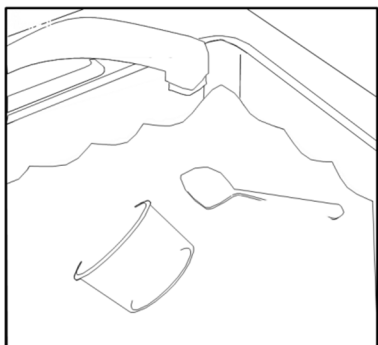


5. ábra

8. lépés: Adja az ételt a betegnek



6. ábra



7. ábra

9. lépés: Az EGÉSZ adagot meg kell enni (lásd 6. ábra). Ha némi por maradt a pohárban, adjon még hozzá pár kanálnyi ételt és ezt is adja a betegnek. 2 órán belül el kell fogyasztani.

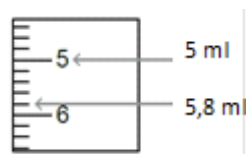
10. lépés: Az üres tasakot dobja a szemétkbe. Mossa le és törölje szárazra az elkészítéshez használt területet. A kanalat és poharat azonnal mossa el meleg mosogatószeres vízben (lásd 7. ábra). Öblítse le és hagyja a levegőn megszáradni.

Hogyan vegyem be a folyadékkal elkészített Norvir szájon át szedhető szuszpenzió megfelelő adagját?

Kövesse az alábbi utasításokat:



1. ábra



Amire szüksége van

Mielőtt összekeverne egy dózis Norvir-t, gyűjtse össze az 1. ábrán látható eszközöket.

Egynél több tasakra is szüksége lehet az adagok elkészítéséhez. Ellenőrizze a dobozon található információt, vagy ha bizonytalan, hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Amennyiben egynél több tasakra nincs szüksége, minden lépést ismételjen meg tasakonként.

A fecskendő használata

A fecskendő első használata előtt mossa el a fecskendőt meleg, mosogatószeres vízben. Ezután öblítse le, és hagyja levegőn megszáradni.

A skála leolvasása

- Minden millilitert szám és hosszú vonal jelöl.
- Minden 0,2 ml kisebb vonallal van jelölve a számok között.

Minden használat előtt vizsgálja meg a fecskendőt

Új fecskendőre van szüksége, ha:

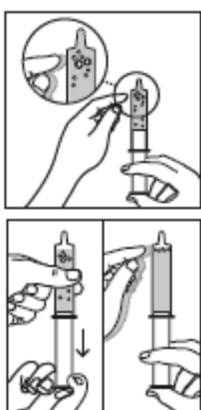
- nem tudja megtisztítani a fecskendőt
- nem tudja leolvasni a skálát
- nem tudja mozgatni a dugattyút
- a fecskendő sérült vagy csöpög

1. lépés: Töltse meg a fecskendőt



- a. Teljesen nyomja be a a dugattyút a fecskendőbe.
- b. Helyezze a fecskendő végét a folyadékba.
- c. Lassan húzza vissza a dugattyút a fecskendő 10 ml-es jelzéséig (lásd 2. ábra).

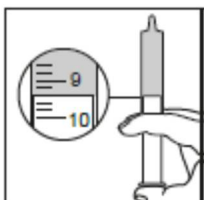
2. ábra



2. lépés: Terelje a buborékokat a fecskendő végéhez

- a. Tartsa a fecskendőt a végével felfelé.
- b. Másik kezével pöckölje meg a fecskendőt. Ennek hatására a buborékok a fecskendő vége felé mozognak.
- c. Húzza lefelé a dugattyút, de legyen óvatos, nehogy kihúzza azt.
- d. Pöckölje meg ismét a fecskendőt. Ez segíteni fog leválasztani a buborékokat, és biztosítja, hogy az összes buborék a fecskendő végébe kerüljön (lásd 3. ábra).

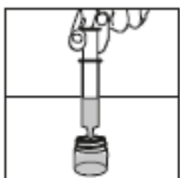
3. ábra



3. lépés: Mérje ki a folyadékot

- a. Tartsa a fecskendőt felfelé.
- b. Lassan tolja fel a dugattyút addig, amíg a teteje eléri a 9,4 ml-t – így az összes buborék eltávozik a fecskendőből (lásd 4. ábra.)

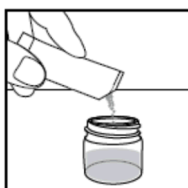
4. ábra



5. ábra

4. A fecskendő kiürítése

- a. A dugattyú lassú benyomásával ürítse a fecskendőben lévő folyadékot a keverőpohárba (lásd 5. ábra)



6. ábra

5. lépés: Öntse a port a pohárba

- a. Tépje fel a tasakot.
- b. Öntse az összes port a keverőpohárba.
- c. Győződjön meg róla, hogy a tasak üres.

Vigyázzon, ne öntsön a keverőpohár mellé port (lásd 6. ábra).

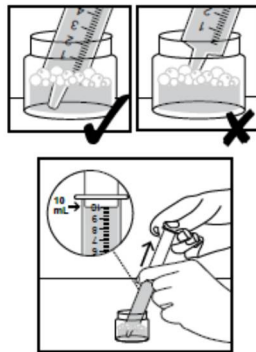
6. lépés: Keverje össze a port a folyadékkal



7. ábra

- Szorítsa rá erősen a keverőpohárra a tetejét, és rázza erősen legalább 90 másodpercig, amíg az összes csomó eltűnik.
- Ellenőrizze, maradt-e csomó a folyadékban. Ha igen, rázza tovább, amíg mind el nem tűnik.
- A folyadék zavarosnak tűnhet - ez természetes.
- Hagyja állni a folyadékot 10 percig, és a buborékok többsége eltűnik.
- Láthat a folyadék tetején néhány kisebb buborékot - ez szintén természetes (lásd 7. ábra).

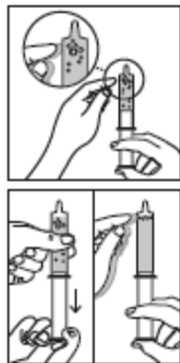
7. lépés: Töltse meg a fecskendőt



8. ábra

- Teljesen nyomja be a dugattyút a fecskendőbe.
- Helyezze a fecskendő végét a keverőpohár aljához.
- Lassan húzza fel a dugattyút a 10 ml-es jelig - törekedjen arra, hogy ne szívjon fel buborékot a fecskendőbe (lásd 8. ábra.)

8. lépés: Távolítsa el a buborékokat



9. ábra

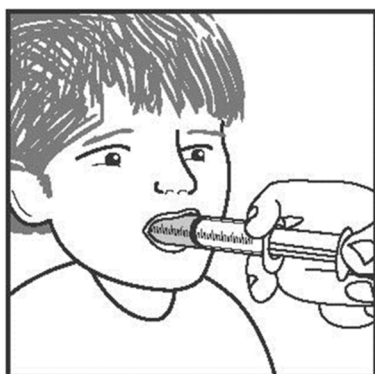
- Tartsa a fecskendőt a végével felfelé.
- Másik kezével pöckölje meg a fecskendőt. Ennek hatására a buborékok a fecskendő vége felé mozognak.
- Húzza lefelé a dugattyút, de legyen óvatos, nehogy kihúzza azt.
- Pöckölje meg ismét a fecskendőt. Ez segíteni fog leválasztani a buborékokat és biztosítja, hogy az összes buborék a fecskendő végébe kerüljön (lásd 9. ábra).
- Lassan nyomja be a dugattyút egészen addig, amíg a fecskendő végén kis mennyiségű folyadék jelenik meg.
- Ha nagyméretű levegőbuborékot lát, ürítse ki a folyadékot a fecskendőből a keverőpohárba, és kezdje újra a 7. lépéstől.



10. ábra

9. lépés: Az adag kimérése

- Ellenőrizze a doboz címkét a megfelelő ml-ben kifejezett adag meghatározására. Ha nem biztos benne, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- Tartsa a fecskendőt a keverőpohárba, és lassan nyomja a dugattyút a megfelelő ml jelzésig az adag kiméréséhez (lásd 10. ábra)
- Ha túl sok folyadékot nyomott ki a fecskendőből, kezdje előlről a 7. Lépéstől. Vigyázzon, ne öntsön a keverőpoháron kívül folyadékot.



11. ábra

10. lépés: Adja be a gyógyszert a betegnek

- Helyezze a fecskendő végét a beteg szájának oldalához.
- Lassan nyomja meg a dugattyút, és a teljes adagot adja be (lásd 11. ábra).
- A tasak kinyitása után 2 órán belül adja be a betegnek a teljes adagot.

11. lépés: (Ha szükséges)

Ha több mint egy tasakra van szüksége, ismételje meg a folyamatot az elejétől.

12. lépés: Miután végzett

- Tegye az üres tasakot és a keverőpohárban maradt gyógyszert egy szemeteszsákba.
- Távolítsa el a dugattyút a fecskendőből.
- Meleg, mosogatószeres vízben kézzel mossa el a fecskendőt, a dugattyút, a keverő poharat és a tetőt. Öblítse le vízzel, és hagyja a levegőn megszáradni. Ne használjon mosogatógépet a fenti eszközök tisztítására.
- Mossa le és törölje szárazra a gyógyszer eléksztéséhez használt területet.

Ha az előírtnál több Norvir-t vett be

Zsibbadás, bizsergő, tűszúrászerű érzés fordulhat elő, ha túl sok Norvir-t vett be. Ha észreveszi, hogy több Norvir-t vett be, mint amennyi szükséges, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályával.

Ha elfelejtette bevenni a Norvir-t

Ha elfeledkezett egy adag beviteléről, pótolja az elmaradt adagot, amint csak lehet. Ha már közel van a következő adag bevitelének időpontja, vegye be azt. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Norvir szedését

Akkor se hagyja abba a Norvir szedését a kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül, ha jobban érzi magát. A Norvir utasítások szerinti szedése biztosítja az Ön számára a legjobb esélyt arra, hogy késleltetni lehessen a gyógyszerrel szembeni ellenállóképesség (rezisztencia) kialakulását.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így a Norvir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Norvir mellékhatásai más antiretrovirális szerekekkel együtt alkalmazva a többi gyógyszertől is függenek. Ezért fontos, hogy az ezekhez a gyógyszerekhez mellékelte Betegtájékoztató mellékhatásokról szóló részét is figyelmesen elolvassa.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- gyomortáji és alhasi fájdalom
- hányás
- hasmenés (súlyos is lehet)
- hányinger
- kipirulás, kimelegedés
- fejfájás
- szédülés
- torokfájás
- köhögés
- gyomorrontás vagy emésztési zavar
- bizsergő érzés vagy zsibbadtság a kezekben, lábakban, illetve ajkak körül és a szájban
- gyengeség/fáradtságérzet
- rossz szájíz
- idegek károsodása, ami gyengeséget és fájdalmat okozhat
- viszketés
- bőrkiütés
- ízületi fájdalom és hátfájás

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- allergiás reakciók, köztük bőrkiütések (amelyek pirosak, kiemelkedők, viszketők lehetnek), a bőr és egyéb szövetek súlyos mértékű duzzanata
- álmatlanság
- szorongás
- koleszterinszint emelkedése
- trigliceridszint emelkedése
- köszvény
- gyomorvérzés
- májgyulladás, a bőr és a szemfehérje besárgulása
- gyakori vizeletürítés
- csökkent vesefunkció
- görcsroham
- vérlemezkeszám csökkenés
- szomjúság (kiszáradás)
- fokozott bélgázképződés
- étvágycsökkenés
- szájüregi fekélyek
- izomfájdalom, (fájdalom), érzékenység vagy gyengeség
- láz
- testtömegcsökkenés
- laboratóriumi vizsgálatok eredményei: a vérvizsgálati (köztük a vérkémia és a vérkép) eredmények változásai
- zavartság
- figyelemzavar
- ájulás
- homályos látás
- a kezek és a lábak megduzzadása
- magas vérnyomás

- erős menstruációs vérzés
- alacsony vérnyomás és felkeléskor ájulásérzés
- a kezek és a lábak hidegérzése
- pattanásos bőr

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szívroham
- veseelégtelenség
- cukorbetegség

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis)
- súlyos allergiás reakció
- magas vércukorszint

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha hányingere van, hány vagy gyomorfájdalmai vannak, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás jelei lehetnek. Mondja el kezelőorvosának, ha ízületi merevség, illetve ízületi fájdalom (főként a csípőben, a térdben és a vállban), valamint mozgási nehézség alakult ki, mert ezek egy csontpusztulással járó betegség (oszteonekrózis) jelei lehetnek. Lásd 2. pont - **Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Norvir-t szedni.**

A és B típusú hemofiliás (örökletes vérzékenységfajták) betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről ezen vagy más proteázgátlókkal végzett kezelés során. Ha ez Önnél előfordul, azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához.

Kóros májműködésre utaló laboratóriumi értékeket, májgyulladást (hepatitist) és ritkán sárgaságot észleltek Norvir-t szedő betegeknél. Néhány betegnek egyéb betegségei voltak, illetve más gyógyszereket szedtek. Májbetegség vagy májgyulladás esetén a májbetegség rosszabbodhat.

Izomfájdalomról, nyomásérzékenységről vagy gyengeségről számoltak be, különösen akkor, amikor a beteg koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedett retrovírusellenes (antiretrovirális) terápiával egyidejűleg, amely utóbbi proteázgátlókat és nukleozid-analógokat foglalt magában. Ritka esetben ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (izomszövet-pusztulás, szaknyelven rhabdomiolízis fordult elő).

Amennyiben megmagyarázhatatlan vagy folytatódó izomfájdalom, nyomásérzékenység, gyengeség vagy görcsök alakulnak ki, hagyja abba a gyógyszer szedését, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát vagy menjen a legközelebbi kórház baleseti és sürgősségi részlegébe.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen allergiás reakcióra utaló tünetet tapasztal a Norvir bevitelét követően, mint amilyen a kiütés, a csalánkiütés vagy a légzési nehézségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, a baleseti és sürgősségi részleget, vagy, ha sürgős, kérjen azonnali orvosi segítséget.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Norvir-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A tasakon és dobozon feltüntetett lejárati idő után, a Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való port nem szabad bevenni. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Norvir belsőleges szuszpenzióhoz való por legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne vegye be a gyógyszert, ha azt látja, hogy a por nem bézs/halványsárga vagy nem sárga színű.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Norvir?

- A készítmény hatóanyaga a ritonavir. Minden egyes tasak 100 mg ritonavirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: kopovidon, szorbitán-laurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

Milyen a Norvir külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Norvir por belsőleges szuszpenzióhoz tasakonként 100 mg ritonavirt tartalmaz. Egy dobozban 30 tasak, 1 keverőpohár és 2 szájfecskendő található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Norvir 100 mg ritonavirt tartalmazó filmtabletta formájában is kiszerelésre kerül.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználók számára

Norvir 100 mg filmtabletta

ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Norvir és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Norvir-t szedni
3. Hogyan kell szedni a Norvir-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Norvir-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Norvir és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Norvir hatóanyaga a ritonavir. A Norvir a humán immundeficiencia vírus (HIV) proteáz enzimjének gátlására szolgáló gyógyszer. A Norvir-t más HIV-ellenes gyógyszerekkel (antiretrovirális szerekkel) kombinációban írják fel. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy mely gyógyszerkombináció a legmegfelelőbb az Ön számára.

A Norvir-t az AIDS-t okozó HIV-vírussal fertőzött, két éves vagy idősebb gyermekek és felnőttek szedik.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Norvir-t szedni

Ne szedje a Norvir-t

- ha allergiás a ritonavir hatóanyagra vagy a Norvir egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májbetegségben szenved.
- ha jelenleg az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
 - asztemizol vagy terfenadin (széles körben használatosak allergiás tünetek kezelésére; ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók lehetnek);
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin (szívritmuszavarok kezelésére);
 - dihidroergotamin, ergotamin (migrénes fejfájás kezelésére);
 - ergonovin, metilergonovin (szülést vagy abortuszt követő túlzott vérzés elállítására alkalmazzák);
 - klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam, triazolám vagy szájon át szedett midazolám (amelyeket az alvás segítésére és/vagy a szorongás csökkentésére adnak);
 - klozapin, pimozid (amelyeket a kóros gondolatok és érzések kezelésére adnak);
 - kvetiapin (szkizofrénia, bipoláris zavar és súlyos depresszió kezelésére);
 - lurazidon (depresszió kezelésére);
 - ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
 - petidin, piroxikám, propoxifen (fájdalom enyhítésére);
 - cizaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);

- rifabutín (bizonyos fertőzések megelőzésére/kezelésére)*;
- vorikonazol (gombás fertőzések kezelésére használatos)*;
- szimvasztatin, lovasztatin (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- lomitapid (a vérkoleszterinszint csökkentésére);
- alfuzozin (jóindulatú prosztata megnagyobbodás (BPH) kezelésére);
- fuzidinsav (bakteriális fertőzések kezelésére);
- szildenafil, ha Ön egy, a tüdő artériás magasvérnyomásának (pulmonális artériás hipertónia) nevezett tüdőbetegségben szenved, amely légzési nehézséget okoz. Azok a betegek, akik nem szenvednek ilyen betegségben, orvosi felügyelet mellett szedhetik a szildenafil impotencia (merevedési zavarok [erektilis diszfunkció] kezelésére (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot));
- avanafil vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- kolchicin (köszvény kezelésére), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot);
- közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*-ot) tartalmazó készítmények, mert ezek meggátolhatják, hogy a Norvir megfelelően fejtse ki a hatását. A közönséges orbáncfűvet gyakran használják fel olyan gyógynövény-készítményekben, amelyek vény nélkül kaphatók.

*Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön szedhet rifabutint és/vagy vorikonazol hatáscsoportú (kis) adagú Norvirral, de a Norvir teljes adagban nem szedhető együtt ezzel a két gyógyszerrel.

Ha Ön jelenleg bármely fent említett gyógyszert szedi, kérdezze meg kezelőorvosát a más gyógyszer szedésére való áttéréssel a Norvir alkalmazása alatti időre.

Olvassa el az „Egyéb gyógyszerek és a Norvir” pontot, amely különleges figyelmet igénylő gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazásról nyújt tájékoztatást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Norvir alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fontos információk

- Ha a Norvir-t más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt szedi, fontos, hogy az e gyógyszerekhez mellékelt beteg tájékoztatókat is figyelmesen elolvassa. Ezekben a beteg tájékoztatókban további információk lehetnek azokra a helyzetekre vonatkozóan, amikor a Norvir alkalmazását kerülni kell. Ha a Norvir-ral (ritonavirral) vagy a többi felírt készítménnyel kapcsolatban bármilyen további kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A Norvir nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-et.
- A Norvir-t szedő betegeknél szintén kialakulhatnak a HIV-fertőzéssel szövődő fertőző betegségek és más kórképek. Ezért fontos, hogy Ön a Norvir szedésének időtartama alatt kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alább említett állapotok fennállnak, vagy korábban fennálltak önnél:

- **Májbetegség** a kórtörténetben.
- **Hepatitisz B vagy C** (B vagy C típusú járványos májgyulladás), amelyet retrovírusellenes szerek kombinációjával kezelnek, mert a májra gyakorolt hatások miatt Ön a súlyos és esetlegesen életveszélyes reakciók fokozottabb kockázatának van kitéve. Rendszeres vérvizsgálatra lehet szükség annak megállapítására, hogy a máj megfelelően működik-e.
- **Öröklött vérzékenység (hemofília)**, mert az ilyen típusú gyógyszert (proteázgátlókat) szedő hemofiliás betegek körében fokozott vérzékenységről számoltak be. A jelenség oka nem ismeretes. Önnek további véralvadást elősegítő gyógyszerre (VIII. faktorra) lehet szüksége bármilyen vérzés megállítására érdekében.

- **Merevedési zavar (erektilis diszfunkció), mivel a merevedési zavar kezelésére alkalmazott gyógyszerek alacsony vérnyomást és elhúzódó merevedést idézhetnek elő.**
- **Cukorbetegség**, mert egyes proteázgátlót szedő betegeknél megnövekedett vércukorszintről és a cukorbetegség rosszabbodásáról vagy kialakulásáról számoltak be.
- **Vesebetegség**, mert lehet, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell egyéb gyógyszereinek (például a proteáz-gátlóknak) adagolását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat észleli:

- Ha nem javuló (tartós) **hasmenése vagy hányása** van, mert ez csökkentheti az Ön által szedett gyógyszerek hatásosságát.
- **Hányinger, hányás** vagy **gyomorfájdalom**, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jelei lehetnek. Egyes Norvir-t szedő betegeknél súlyos hasnyálmirigy-problémák alakulhatnak ki. Beszéljen kezelőorvosával a lehető leghamarabb, ha ez vonatkozik Önre.
- **Fertőzés tünetei** – azonnal értesítse kezelőorvosát. Egyes előre haladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző tünetek léphetnek fel, akkor is, ha nem voltak tudatában e betegségüknek. Úgy tartják, hogy e tünetek azért alakulnak ki, mert a test immunválasza javul és segíti a szervezetet e fertőzések leküzdésében.

Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak miután elkezd gyógyszert szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel, például izomgyengeség a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeség, szívdobogás-érzés, remegés vagy túlzott aktivitás kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.

- **Ízületi merevség és fájdalom** (főként a csípőben, a térdben és a vállban), illetve mozgási nehézség esetén értesítse kezelőorvosát, mert ez egy, a csontot elpusztító betegség (oszteonekrózis) tünete lehet. Egyes betegeknél, akik többféle antiretrovirális gyógyszert szednek, kialakulhat ez a betegség.
- **Izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy gyengeség**, különösen proteázgátlókat és nukleozid-analógokat magában foglaló antiretrovirális kezeléssel összefüggésben. Ritkán ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (lásd 4 pont – „Lehetséges mellékhatások”).
- **Szédülés, kábaság, ájulás vagy szívritmuszavar.** A Norvir-t szedő betegek egy részénél elváltozások észlelhetők az elektrokardiogramon (EKG-n). Szóljon kezelőorvosának, ha szívbetegsége vagy szívinger-vezetési zavara van.
- Ha bármely más egészségügyi jellegű aggálya/problémája van, beszéljen kezelőorvosával amilyen hamar csak tud.

Gyermekek és serdülők

A Norvir 2 éves kor alatti gyermekek számára nem javallt.

Egyéb gyógyszerek és a Norvir

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető Norvirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Norvir-t” címszó alatt. Vannak olyan egyéb gyógyszerek, melyek csak bizonyos, az alábbiakban ismertetett körülmények között használhatók.

Az alábbi figyelmeztetések olyan esetekre vonatkoznak, amikor a Norvir filmtablettát teljes adagban szedik. Mindazonáltal e figyelmeztetések akkor is érvényesek lehetnek, ha a Norvir-t alacsonyabb (hatásnövelő) adagokban alkalmazzák más gyógyszerekkel együtt.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi, mert fokozott óvatosság válhat szükségessé.

- **szildenafil vagy tadalafil** impotencia (merevedési zavarok avagy erektilis diszfunkció) kezelésére. Az alacsony vérnyomás és az elhúzódó merevedés elkerülése érdekében csökkentenie kell e gyógyszerek adagját és/vagy az adagolás gyakoriságát. Nem szedhet Norvir-t sildenafillel, ha tüdő artériás magasvérnyomásban (pulmonális artériás hipertóniában) szenved (lásd 2. pont - **Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdje a Norvir-t szedni**). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a tüdőverőérben lévő magas vérnyomás (pulmonális artériás hipertónia) miatt tadalafilt szed.
- **Kolchicin** (köszvény ellen), mivel a Norvir emelheti e gyógyszer vérszintjét. Nem szedheti a Norvir-t kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még feljebb a „**Ne alkalmazza a Norvir-t**” pontot).
- **Digoxin** (szívgyógyszer). A szívproblémák elkerülése érdekében kezelőorvosának esetleg módosítania kell a digoxin adagját és rendszeres megfigyelés alatt kell tartania Önt a digoxin és a Norvir szedése során.
- Etinil-ösztadiolt tartalmazó **hormonális fogamzásgátlók**, mert a Norvir csökkentheti e gyógyszerek hatékonyságát. Ajánlatos helyettük a gumióvszer vagy egyéb, nem hormonális fogamzásgátló módszer alkalmazása. Az ilyen típusú hormonális fogamzásgátló Norviral történő egyidejű alkalmazása esetén rendszertelen havivérzést is észlelhet.
- **Atorvasztatin és roszuvasztatin** (a vér magas koleszterinszintjének csökkentésére), mert a Norvir növelheti e gyógyszerek vérszintjét. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt bármilyen koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szed a Norviral (lásd fentebb a „**Ne alkalmazza a Norvir-t**” című részt).
- **Szteroidok** (pl. dexametazon, flutikazon-propionát, prednizolon, triamcinolon), mert a Norvir fokozhatja e gyógyszerek vérszintjét, ami Cushing-szindrómához („holdvilágarc” kialakulásához) és a kortizol hormon csökkent termeléséhez vezethet. Kezelőorvosa esetleg csökkenteni kívánja a szteroid adagját, illetve szorosabb megfigyelés alatt tartani az Önnél kialakuló mellékhatásokat.
- **Trazodon** (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel Norviral való egyidejű alkalmazás esetén nemkívánatos hatások, mint hányinger, szédülés, alacsony vérnyomás és ájulás fordulhat elő.
- **Rifampicin** (tuberkulózis elleni gyógyszer) és **szakvinavir** (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel Norviral történő egyidejű alkalmazás esetén súlyos májkárosodás fordulhat elő.
- **Boszentán, riociguat** (pulmonális artériás hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszer), mivel a Norvir fokozhatja e gyógyszer vérszintjét.

Vannak gyógyszerek, amelyek esetleg nem szedhetők Norviral, mert hatásaik egyidejű alkalmazás mellett növekedhetnek vagy csökkenhetnek. Egyes esetekben kezelőorvosának bizonyos teszteket kell végeznie, változtatnia az adagot, illetve rendszeresen követnie az Ön állapotát. Ezért kell Önnek tájékoztatnia kezelőorvosát bármilyen gyógyszer szedéséről, beleértve azokat is, amiket saját maga vásárol, köztük a gyógynövény-készítményeket is. Különösen fontos az alábbi gyógyszerek szedéséről való tájékoztatás:

- amfetamin, illetve amfetamin-származékok;
- antibiotikumok (pl. eritromicin, klaritromicin);
- daganatellenes gyógyszerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dazatinib, nilotinib, ibrutinib, venetoklax, vinkrisztin, vinblasztin);
- alacsony vérlemezkeszám kezelésére használt gyógyszerek (pl. fosztamatinib);
- véralvadásgátlók (pl. rivaroxabán, vorapaxár, warfarin);
- depresszióellenes gyógyszerek (pl. amitriptilin, dezipramin, fluoxetin, imipramin, nefazodon, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon);
- gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itrakonazol);

- antihisztaminok (pl. loratidin, fexofenadin);
- antiretrovirális gyógyszerek, köztük HIV-proteázgátlók (amprenavir, atazanavir, darunavir, fozamprenavir, indinavir, nelfinavir, szakvinavir, tipranavir) és nem-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (delavirdin, efavirenz, nevirapin) és más gyógyszerek (didanozin, maravirok, raltegravir, zidovudin);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- krónikus hepatitisz C (HCV) vírusfertőzésben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer (pl. glecaprevir/pibrentaszvir és szimeprevir);
- szorongás elleni gyógyszer (buspiron);
- asztma ellenes gyógyszer (teofillin, szalmeterol);
- atovakon, amelyet a tüdőgyulladás egy bizonyos típusának és maláriának a kezelésére alkalmaznak;
- buprenorfin, amelyet krónikus fájdalom kezelésére használnak;
- bupropion, amelyet a dohányzásról való leszokás elősegítésére használnak;
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, divalproex, lamotrigin, fenitoin);
- szívgyógyszerek (pl. dizopiramid, mexiletin és kalciumcsatorna-gátlók, mint amilyen az amlodipin, a diltiazem és a nifedipin);
- immunrendszer működését elnyomó gyógyszerek (pl. ciklosporin, takrolimusz, everolimusz);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- morfin és morfinszerű gyógyszerek súlyos fájdalmak kezelésére (pl. metadon, fentanil);
- altatók (pl. alprazolám, zolpidem) az injekciós formában alkalmazott midazolámmal együtt;
- erős hatású nyugtatók (trankvillánsok) (pl. haloperidol, riszperidon, tioridazin);
- köszvény kezelésére szolgáló kolchicin.

Néhány gyógyszer egyáltalán nem szedhető Norvirral együtt. Ezeket a 2. pont elején soroltuk fel a „Ne szedje a Norvir-t” címszó alatt.

A Norvir egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Norvir filmtablettát étkezés közben kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nagy mennyiségű információ áll rendelkezésre a ritonavir (a Norvir hatóanyaga) terhesség alatti alkalmazásáról. Általában a terhes nők a terhesség első három hónapját követően kaptak kis (hatásnövelő) adagú ritonavirt más proteázgátlókkal együtt. A Norvir az átlagnépességgel összehasonlításban nem fokozta veleszületett rendellenességek kialakulásának kockázatát.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Norvir szédülést okozhat. Ha ez előfordul Önnél, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A Norvir nátriumot tartalmaz

A Norvir kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Norvir-t?

A Norvir-t mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A készítményt szájon át, naponta egyszer vagy kétszer táplálékkal együtt kell bevenni.

Fontos, hogy a Norvir filmtablettát egészben, összerágás, félbetörés vagy összetörés nélkül nyelje le!

A Norvir ajánlott adagolása:

- ha a Norvir-t más HIV-ellenes készítmény hatásának növelésére alkalmazzák, a szokásos adag felnőtteknek 1 – 2 filmtabletta naponta egyszer vagy kétszer. Részletesebb adagolási útmutató, beleértve gyermekek részére szólót is, a Norvirral való kombinációban adott HIV-ellenes gyógyszerek Betegtájékoztatójában található.
- ha kezelőorvosa teljes adagot ír fel, felnőttek esetében a kezelést reggel 3 tablettá, majd 12 óra múlva ismét 3 tablettá bevitelével lehet elkezdni és az adagot fokozatosan, legfeljebb 14 nap alatt lehet a teljes, napi kétszer 6 tablettá adagra (naponta összesen 1200 mg-ra) emelni. Gyermekek (2-12 év) esetében ennél kisebb adaggal kell kezdeni, majd fokozatosan emelni a testtömegüknek megfelelő legnagyobb adagig.

Kezelőorvosától kérhet tanácsot az alkalmazandó adagot illetően.

A Norvir-t naponta kell szedni a HIV kontrollálása érdekében, függetlenül attól, hogy Ön mennyivel jobban érzi magát. Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a Norvir utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Hasmenés esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy külön megfigyelés szükséges.

Mindig legyen Önnél elegendő Norvir, hogy ne fogyjon el váratlanul a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba megy, bizonyosodjék meg arról, hogy van elég Norvir Önnél addig, amíg újabbat tud beszerezni.

Ha az előírtnál több Norvir-t vett be

Zsibbadás, bizsergő, tűszúrászerű érzés fordulhat elő, ha túl sok Norvir-t vett be. Ha észreveszi, hogy több Norvir-t vett be, mint amennyi szükséges, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályával.

Ha elfelejtette bevenni a Norvir-t

Ha elfeledkezett egy adag beviteléről, pótolja az elmaradt adagot, amint csak lehet. Ha már közel van a következő adag bevitelének időpontja, vegye be azt. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Norvir szedését

Akkor se hagyja abba a Norvir szedését a kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül, ha jól érzi magát. A Norvir utasítások szerinti szedése biztosítja az Ön számára a legjobb esélyt arra, hogy késleltetni lehessen a gyógyszerrel szembeni ellenállóképesség (rezisztencia) kialakulását.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így a Norvir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Norvir mellékhatásai más antiretrovirális szerekekkel együtt alkalmazva a többi gyógyszertől is függenek. Ezért fontos, hogy az ezekhez a gyógyszerekhez mellékelte Betegtájékoztató mellékhatásokról szóló részét is figyelmesen elolvassa.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- gyomortáji és alhasi fájdalom
- hányás
- hasmenés (súlyos is lehet)
- hányinger
- kipirulás, kimelegedés
- fejfájás
- szédülés
- torokfájás
- köhögés
- gyomorrontás vagy emésztési zavar
- bizsergő érzés vagy zsibbadtság a kezekben, lábakban, illetve ajkak körül és a szájban
- gyengeség/fáradtságérzet
- rossz szájíz
- idegek károsodása, ami gyengeséget és fájdalmat okozhat
- viszketés
- bőrkiütés
- ízületi fájdalom és hátfájás

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- allergiás reakciók, köztük bőrkiütések (amelyek pirosak, kiemelkedők, viszketők lehetnek), a bőr és egyéb szövetek súlyos mértékű duzzanata
- álmatlanság
- szorongás
- koleszterinszint emelkedése
- trigliceridszint emelkedése
- köszvény
- gyomorvérzés
- májgyulladás, a bőr és a szemfehérje besárgulása
- gyakori vizeletürítés
- csökkent vesefunkció
- görcsroham
- vérlemezkeszám csökkenés
- szomjúság (kiszáradás)
- erős menstruációs vérzés
- bélgázosság
- étvágycsökkenés
- szájüregi fekélyek
- izomfájdalom, (fájdalom), érzékenység vagy gyengeség
- láz
- testtömegcsökkenés
- laboratóriumi vizsgálatok eredményei: a vérvizsgálati (köztük a vérkémia és a vérkép) eredmények változásai
- zavartság
- figyelemzavar
- ájulás
- homályos látás
- a kezek és a lábak megduzzadása
- magas vérnyomás
- alacsony vérnyomás és felkeléskor ájulásérzés
- a kezek és a lábak hidegérzése
- pattanásos bőr

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- szívroham
- cukorbetegség
- veseelégtelenség

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrreakció (Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis)
- súlyos allergiás reakció
- magas vércukorszint

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- vesekövek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha hányingere van, hány vagy gyomorfájdalmai vannak, mert ezek a hasnyálmirigy-gyulladás jelei lehetnek. Mondja el kezelőorvosának, ha ízületi merevség, illetve ízületi fájdalom (főként a csípőben, a térdben és a vállban), valamint mozgási nehézség alakult ki, mert ezek egy csontpusztulással járó betegség (oszteonekrózis) jelei lehetnek. Lásd 2. pont – „**Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd a Norvir-t szedni**”.

A és B típusú hemofiliás (örökletes vérzékenységfajták) betegek esetében beszámoltak fokozott vérzékenységről ezen vagy más proteázgátlókkal végzett kezelés során. Ha ez Önnél előfordul, azonnal forduljon tanácsért kezelőorvosához.

Kóros májműködésre utaló laboratóriumi értékeket, májgyulladást (hepatitist) és ritkán sárgaságot észleltek Norvir-t szedő betegeknél. Néhány betegnek egyéb betegségei voltak, illetve más gyógyszereket szedtek. Májbetegek vagy májgyulladás esetén a májbetegség rosszabbodhat.

Izomfájdalomról, nyomásérzékenységről vagy gyengeségről számoltak be, különösen akkor, amikor a beteg koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedett retrovírusellenes (antiretrovirális) terápiával egyidejűleg, amely utóbbi proteázgátlókat és nukleozid-analógokat foglalt magában. Ritka esetben ezek az izom-rendellenességek súlyosak voltak (izomszövet-pusztulás, szaknyelven rhabdomiolízis fordult elő).

Amennyiben megmagyarázhatatlan vagy folytatódó izomfájdalom, nyomásérzékenység, gyengeség vagy görcsök alakulnak ki, hagyja abba a gyógyszer szedését, a lehető leghamarabb értesítse kezelőorvosát vagy menjen a legközelebbi kórház baleseti és sürgősségi részlegébe.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen allergiás reakcióra utaló tünetet tapasztal a Norvir bevitelét követően, mint amilyen a kiütés, a csalánkiütés vagy a légzési nehézségek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, a baleseti és sürgősségi részleget, vagy, ha sürgős, kérjen azonnali orvosi segítséget.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Norvir-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Norvir-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

Ne vegye be a gyógyszert, ha az elszíneződött.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Norvir?

- A készítmény hatóanyaga a ritonavir. Filmtablettánként 100 mg ritonavirt tartalmaz.
- A tabletták egyéb összetevői: kopovidon, szorbitán-laurát, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, vízmentes kolloid- szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát.
- A tablettabevonat összetevői: hipromellóz, titán-dioxid, makrogolok, hidroxipropil-cellulóz, talkum, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, poliszorbát 80.

Milyen a Norvir külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Norvir filmtabletták fehér, az egyik oldalon „NK” kódot tartalmazó mélynyomással.

A Norvir filmtabletták három kiszerelésben kerül forgalomba:

- 1 tartályban 30 tabletták
- 1 tartályban 60 tabletták
- Gyűjtőcsomagolás: 3 egyenként 30 tablettát tartalmazó tartály (90 tabletták)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Norvir 100 mg ritonavirt tartalmazó por belsőleges szuszpenzióhoz formájában is kiszerelésre kerül.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.