

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Norvir 100 mg milteliai geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename miltelių geriamajai suspensijai paketyje yra 100 mg ritonaviro (*ritonavirum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai.

Smėlio / šviesiai geltonos iki geltonos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ritonaviras skiriamas kaip farmakokinetinis sustiprintojas su kartu skiriamais proteazės inhibitoriais, vykdant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą žmogaus imunodeficito virusu 1 (ŽIV 1) infekuotiems pacientams (suaugusiems bei 2 metų ir vyresniems vaikams) (žr. 4.2, 4.4, 5.1, 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ritonavirą turi skirti gydytojai, turintys ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Kai ritonaviras yra skiriamas kartu su kitais proteazių inhibitoriais kaip farmakokinetinis sustiprintojas, reikia susipažinti su rekomendacijomis būtent to proteazės inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Patvirtintas šių ŽIV-1 proteazių inhibitorių nurodytų dozių vartojimas su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju.

Suaugusieji

300 mg atazanaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą.

700 mg fosamprenaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

Lopinaviras derinyje su ritonaviru (lopinaviras / ritonaviras) 400 mg/100 mg arba 800 mg/200 mg.

500 mg tipranaviro du kartus per parą ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą. Tipranaviras kartu su ritonaviru neturi būti vartojamas gydymo negavusiems pacientams.

600 mg darunaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą, antiretrovirusinis gydymas (ARG), skiriamas anksčiau gydytiems pacientams. 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą gali vartoti kai kurie ARG gavę pacientai.

Daugiau informacijos apie vieną kartą per parą skiriamą vaistinį preparatą ARG gavusiems pacientams yra pateikta darunaviro PCS.

800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą anksčiau antiretrovirusinio gydymo (ARG) negavusiems pacientams.

Vaikai ir paaugliai

Ritonavirą rekomenduojama vartoti 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams. Su kitomis dozavimo rekomendacijomis susipažinkite kitų proteazių inhibitorių, kuriuos galima skirti kartu su ritonaviru, PCS.

Daugiau informacijos apie dozių paruošimą pateikta toliau esančiame skyriuje „Vartojimo metodas“ bei 6.6 skyriuje.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Farmakokinetikos duomenys parodė, jog senyviems pacientams ritonaviro dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ritonaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, todėl jį, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reiktų atsargiai skirti pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, atsižvelgiant į tai, koks proteazių inhibitorius yra skiriamas kartu su ritonaviru. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirensa sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ritonaviro kaip farmakokinetinio sustiprintojo negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekompensacijos fazėje (žr. 4.3 skyrių). Nebuvo atlikta farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškė pastovus sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C* laipsnis) nesant dekompensacijos, todėl skirti ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją reikia atsargiai, nes gali padidėti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus koncentracija. Specifinės rekomendacijos dėl ritonaviro vartojimo kaip farmakokinetikos sustiprintojo pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimų, priklauso nuo to, su kuriuo proteazių inhibitoriumi jis kartu skiriamas. Reikia perskaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktą specifinę dozavimo informaciją šioje pacientų populiacijoje.

Vaikų populiacija

Norvir saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Norvir milteliai geriamajai suspensijai yra geriama per burną supilti ant minkšto maisto (obuolių tyrės ar vanilinio pudingo) arba sumaišyti su skysčiu (vandeniu, šalta kakava ar pieno mišiniu vaikams). Norvir miltelių geriamajai suspensijai paruošimo ir vartojimo informacija pateikiama 6.6. skyriuje. Jei preparatas yra maišomas su kitais nei rekomenduojama preparatais, už tai atsakingas sveikatos priežiūros specialistas arba vartotojas.

Norvir miltelius geriamajai suspensijai reikia vartoti su maistu. Kartų Norvir miltelių geriamajai suspensijai skonį galima sumažinti iškart po dozės pavartojimo suvalgius žemės riešutų sviesto, riešutų ir šokolado kremo ar išgėrus juodųjų serbentų sirupo.

Paskirta Norvir miltelių geriamajai suspensijai dozė sumaišius su vandeniu, kaip nurodyta 6.6 skyriuje, gali būti sugirdoma per maitinimo vamzdelį. Duodant vaistinę preparatą reikia laikytis maitinimo vamzdelio naudojimo instrukcijų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ritonaviro negalima skirti pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga.

Tyrimai *in vivo* ir *in vitro* parodė, kad ritonaviras yra stiprus CYP3A ir CYP2D6 sąlygoto metabolizmo inhibitorius. Ritonaviro moduluojantis poveikis fermentams gali priklausyti nuo dozės (žr. 5.1 skyrių). Šiuos vaistinius preparatus draudžiama vartoti kartu su ritonaviru, jei apie tai nėra pažymėta atskirai, draudimas vartoti pagrįstas tuo, kad ritonaviras gali slopinti kartu skiriamo vaistinio preparato metabolizmą, dėl to sustiprėja kartu skiriamo vaistinio preparato veikimas ir padidėja kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio rizika:

Vaistinių preparatų grupė	Grupei priklausančys vaistiniai preparatai	Paaiškinimas
Padidėja arba sumažėja kartu skiriamų vaistinių preparatų koncentracijos		
α_1 -adrenoreceptorių antagonistai	Alfuzozinas	Padidėja alfuzozino koncentracija plazmoje, dėl to gali atsirasti didelio laipsnio hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).
Analgetikai	Petidinas, propoksifenas	Padidėja norpetidino ir propoksifeno koncentracija plazmoje. Todėl dėl šių vaistinių preparatų poveikio padidėja sunkaus kvėpavimo sutrikimo, hematologinių pakitimų ar kitų nepageidaujamų šių vaistinių preparatų poveikių rizika.
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką, įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų irimo sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės titravimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Padidėja amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono, chinidino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja aritmijų arba kitų sunkių nepageidaujamų šių vaistinių preparatų reakcijų rizika.
Antibiotikai	Fuzido rūgštis	Padidėja fuzido rūgšties ir ritonaviro koncentracija plazmoje.
Vaistiniai preparatai nuo podagros	Kolchicinas	Galimos sunkios ir (ar) gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir (ar) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistinių preparatų sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Antipsichotikai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Klozapinas, pimozidas	Padidėja klozapino ir pimozido koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistinių preparatų sukeltų rimtų hematologinių sutrikimų ir kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika.
	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Ergotamino dariniai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Padidėja ergotamino darinių koncentracija plazmoje, dėl to ūmiai pasireiškia ergotamino toksinis poveikis, įskaitant vazospazmą ir išemiją.
Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas	Cisapridas	Padidėja cisaprido koncentracija plazmoje. Todėl išauga šio vaistinio preparato sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai		
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėja simvastatino ir lovastatino koncentracija plazmoje, todėl išauga miopatijų rizika, įskaitant rabdomiolizę (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
PDE5 inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
	Sildenafilis	Negalima skirti tik plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje, o tai sąlygoja nepageidaujamų reiškinių, susijusių su sildenafiliu, pasireiškimą (įskaitant hipotenziją ir alpimą). Norint skirti sildenafilį erekcijos sutrikimų gydymui žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Raminamieji / migdomieji vaistiniai preparatai	Klorazepatas, diazepam, estazolamas, flurazepamas, geriamoji midazolamo forma ir triazolamas	Padidėja klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, geriamosios midazolamo formos ir triazolamo koncentracija plazmoje. Todėl išauga šių vaistinių preparatų stipraus sedacinio poveikio ir kvėpavimo slopinimo rizika (perspėjimus dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje).

Sumažėja ritonaviro vaistinio preparato koncentracija

Augaliniai preparatai	Jonažolė	Su augaliniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), dėl sumažėjusios koncentracijos plazmoje ir susilpnėjusio ritonaviro klinikinio poveikio rizikos (žr. 4.5 skyrių).
-----------------------	----------	--

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendras aprašymas

Ritonaviras vartojamas kaip farmakokinetinis sustiprintojas su kitais proteazės inhibitoriais. Reikia atsižvelgti į visus perspėjimus ir laikytis atsargumo priemonių, kurios taikomos skiriant atitinkamą proteazės inhibitorių, todėl reikia perskaityti skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Ritonaviras neišgydo ŽIV-1 infekcijos ar AIDS. Pacientams, gydomiems ritonaviru ar bet kokiais kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistiniais preparatais, vis tiek gali išsivystyti oportunistinės infekcijos ar atsirasti kitų ŽIV-1 infekcijos komplikacijų. Todėl pacientus turi atidžiai stebėti gydytojai, turintys patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV susijusiomis ligomis.

Pacientai, turintys gretutinių ligų

Pacientai, kuriems yra lėtinis viduriavimas arba kuriems pasireiškia malabsorbcija

Ypač atidžiai reikia stebėti pradėjusius viduriuoti pacientus. Santykinai dažnas viduriavimas vartojant ritonavirą gali pabloginti šio vaistinio preparato ar kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų rezorbciją ir veiksmingumą (nes sutrikdomas gydymo režimas). Sunkus ilgiau trunkantis vėmimas ir (ar) viduriavimas, susiję su ritonaviro vartojimu, gali pabloginti inkstų funkciją. Todėl rekomenduojama stebėti inkstų funkciją pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas.

Hemofilija

Gauta pranešimų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontaniškas odos hematomas ir hemartrozes A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip pusei šių pacientų gydymas proteazės inhibitoriumi buvo tęsiamas arba, jeigu buvo pertrauktas, atnaujintas. Manoma, kad yra priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Pankreatitas

Pankreatitą reikia įtarti, pasireiškus klinikiškai (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratoriniams (padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui) ligos požymiams. Pacientus, kuriems atsiranda šie požymiai, reikia ištirti, o diagnozavus pankreatitą, gydymą Norvir nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikoje būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra

citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius atsistatant imunitetui, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kepenų liga

Ritonaviro negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekomensacijos fazėje (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, yra didesnis pavojus, kad gali pasireikšti sunkios ir galimai mirtinos kepenų nepageidaujamos reakcijos. Jeigu kartu skiriami priešvirusiniai vaistiniai preparatai hepatitui B ar C gydyti, susipažinkite su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Pacientams, kuriems jau yra sutrikusi kepenų funkcija, pvz., lėtinis aktyvus hepatitas, padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų liga blogėja, gydymą reikia pertraukti ar nutraukti.

Inkstų liga

Kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirenso sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešta apie inkstų funkcijos nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, kreatinino koncentracijos padidėjimą, hipofosfatemiją ir proksimalinių inkstų kanalėlių sutrikimą – tubulopatiją, (įskaitant *Fanconi* sindromą) klinikinėje praktikoje vartojant tenofoviro dizoproksilio fumarato (DF) (žr. 4.8 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atrioventrikulinės blokados atvejų ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų, arba kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistinių preparatų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams ritonavirą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Su ritonaviru skiriami ŽIV proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamų mažų ritonaviro dozių ir ŽIV proteazės inhibitorių sąveikos pobūdis priklauso nuo to, koks specifinis proteazės inhibitorius skiriamas kartu.

Apie veikimą ir mechanizmus, kurie galimai turi įtakos proteazės inhibitorių tarpusavio sąveikai, skaitykite 4.5 skyriuje. Taip pat prašome perskaityti konkretaus vartojamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Tipranaviras

Tipranaviro skiriant kartu su 200 mg ritonaviro, buvo klinikinių hepatito ir dekompensuoto kepenų nepakankamumo atvejų, įskaitant ir keletą mirties atvejų. Reikia ypač atidžiai stebėti lėtiniu B arba C hepatitu sergančius pacientus, nes šiems pacientams yra padidėjusi toksinio poveikio kepenims rizika.

Neturėtų būti skiriamos mažesnės nei 200 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, nes tai gali pakeisti kombinacijos efektyvumą.

Fosamprenaviras

Fosamprenaviro ir didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant du kartus per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas nebuvo atliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakeisti šios kombinacijos saugumo profilį, todėl yra nerekomenduojamas.

Atazanaviras

Atazanaviro ir didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant vieną kartą per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas neatliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakeisti atazanaviro saugumo profilį (gali pasireikšti poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl yra nerekomenduojamas. Tik kai atazanaviras ir ritonaviras skiriami kartu su efavirenzu, galima svarstyti ritonaviro dozės didinimą iki 200 mg, skiriant vieną kartą per parą. Tokiu atveju turi būti užtikrintas pastovus klinikinės būklės sekimas. Daugiau informacijos ieškokite atazanaviro PCS.

Kiti ne antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai, skiriami kartu su ritonaviru

Vartojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiančią medžiagą, reikia atsižvelgti į šiuos įspėjimus ir atsargumo priemones. Skiriant ritonavirą kaip farmakokinetinį sustiprintoją 100 mg ir 200 mg dozėmis, šie įspėjimai ir atsargumo priemonės nebegalioja. Skiriant ritonavirą kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reikia atsižvelgti į visus aprašytus to konkretaus proteazės inhibitoriaus įspėjimus ir atsargumo priemones, todėl, norint sužinoti, ar toliau aprašoma informacija šiuo atveju tinka, reikia perskaityti to konkretaus proteazės inhibitoriaus PCS, 4.4 skyrių.

PDE5 inhibitoriai

Ypač atsargiai ritonavirą vartojantiems pacientams skirti sildenafilį ar tadalafilį erekcijos sutrikimams gydyti. Tikėtina, kad ritonaviras, vartojamas su šiais vaistiniais preparatais, žymiai padidins jų koncentraciją, todėl gali atsirasti su tuo susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija ir ilgalaikė erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilio ar vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių). Negalima kartu skirti ritonaviro ir sildenafilio, kai pacientams yra plautinė arterinė hipertenzija (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai

HMG-KoA reduktazės inhibitorių simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A, todėl nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simvastatinu ar lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos, taip pat rabdomiolizės rizikos. Taip pat reikia būti atsargiems ir apsvarstyti ritonaviro dozės sumažinimą, kai kartu skiriamas atorvastatinas, kurį mažiau metabolizuoja CYP3A. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Kartu su ritonaviru, skiriant jo kaip farmakokinetinio sustiprintojo ar kaip prieš retrovirusus veikiančio vaistinio preparato, reikia vartoti mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A ir manoma, kad sąveika su ritonaviru neturėtų įvykti. Jei reikia gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicinas

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Digoksinas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes vartojant ritonavirą su digoksinu padidėja digoksino koncentracija. Laikui bėgant padidėjusi digoksino koncentracija gali sumažėti (žr. 4.5 skyrių).

Paskyrus ritonavirą pacientams, jau vartojantiems digoksiną, digoksino dozę reikia sumažinti iki pusės įprastinės paciento dozės ir pacientus reikia keletą savaičių stebėti atidžiau nei įprasta po to, kai buvo kartu paskirtas ritonaviras ir digoksinas.

Pradedant gydymą digoksinu pacientams, jau vartojantiems ritonavirą, digoksino vartojimą reikia pradėti labiau palaipsniui, negu įprasta. Šio periodo metu digoksino koncentraciją reikia stebėti atidžiau, nei paprastai; jei reikia, pakoreguoti dozę pagal klinikinius, elektrokardiogramos ir digoksino koncentracijos duomenis.

Etinilestradiolis

Gydantis ritonaviru terapinėmis ar mažesnėmis dozėmis, reiktų naudoti barjerines ar kitas nehormonines kontracepcijos priemones, nes kartu su kontraceptikais, kurių sudėtyje yra estradiolio, skiriant ritonavirą, gali pasireikšti silpnesnis efektas ir pasikeisti gimdos kraujavimų pobūdis.

Gliukokortikoidai

Ritonaviro vartoti kartu su flutikazonu arba kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami per CYP3A4, nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio keliamo rizika, įskaitant Cushing'o sindromą ir antinksčių slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Trazodonas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja trazodoną. Trazodonas yra CYP3A4 substratas ir vartojant jį su ritonaviru tikimasi, jog žymiai padidės trazodono koncentracija. Vienkartinės dozės sąveikos tyrimo, atlikto su sveikais savanoriais, metu buvo pastebėtos nepageidaujamos reakcijos: pykinimas, galvos svaigimas, hipotenzija ir sinkopė (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabanas

Nerekomenduojama vartoti ritonaviro, jei pacientas vartoja rivaroksabaną, dėl padidėjusio kraujavimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Riociguatas

Kartu vartoti ritonaviro nerekomenduojama dėl galimo riociguato ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Vorapaksaras

Kartu vartoti ritonaviro nerekomenduojama dėl galimo vorapaksaro ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Bedakvilinas

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl to gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika. Todėl bedakvilino ir ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, bedakviliną su ritonaviru kartu reikia vartoti atsargiai. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Delamanidas

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Ypatingą dėmesį reikia skirti tiksliam ritonaviro dozės apskaičiavimui, vaistinio preparato vartojimo tvarkos nurašymui, išdavimo informacijai ir dozavimo instrukcijoms, kad būtų galima sumažinti klaidų ir per mažos dozės riziką. Tai ypač svarbu kūdikiams ir mažiems vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ritonaviro afinitetas kai kurioms citochromo P450 (CYP) izoformoms yra labai didelis, oksidacijos procesų slopinimą galima būtų pavaizduoti taip: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavirą vartojant kartu su kitais pirmaisia CYP3A metabolizuojamais vaistiniais preparatais, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali sustiprėti ar pailgėti jų terapinis ir nepageidaujamas poveikis. Slopinamasis ritonaviro poveikis CYP3A4 atskiriems vaistiniams preparatams (pvz., alprazolamui) gali per tam tikrą laiką susilpnėti. Ritonaviras taip pat pasižymi stipriu afinitetu P-glikoproteinui, jis gali slopinti šios transportinės medžiagos veikimą. Ritonaviro (skiriant kartu su proteazių inhibitoriais arba be jų) P glikoproteino veikimą slopinantis poveikis gali susilpnėti per tam tikrą laiką (pvz., su digoksinu ir feksofenadinu – žr. toliau esančią lentelę „Ritonaviro poveikis ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams“). Ritonaviras gali skatinti per CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 grandis vykstančius gliukuroninimo ir oksidacijos procesus, todėl gali greitėti kai kurių šiais būdais metabolizuojamų medicininių preparatų biotransformacija, dėl ko gali sumažėti šių preparatų sisteminė ekspozicija ir susilpnėti ar sutrumpėti jų sukeliamas terapinis poveikis.

Svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, skiriant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją, taip pat galite rasti kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Vaistiniai preparatai, keičiantys ritonaviro koncentraciją

Ritonaviro koncentracija serume gali sumažėti, kai kartu vartojami augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Taip būna dėl to, kad jonažolė indukuoja vaistinių preparatų metabolizuojančius fermentus. Todėl augalinių jonažolės turinčių preparatų draudžiama vartoti kartu su ritonaviru. Jei pacientas jau gydomas jonažole, jos vartojimą nutraukti ir, jei įmanoma, nustatyti viruso kiekį. Ritonaviro koncentracija gali padidėti nustojus vartoti jonažolę. Ritonaviro dozę gali tekti koreguoti. Indukuojamasis poveikis gali trukti mažiausiai 2 savaites nutraukus gydymą jonažole (žr. 4.3 skyrių).

Ritonaviro koncentracija serume gali pakisti, atskirai paskyrus kitų vaistinių preparatų (pvz., fenitoino ir rifampicino). Ši tarpusavio sąveika yra aprašyta toliau esančioje vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ritonaviro vartojimas

Toliau esančiose lentelėse pateikta informacija apie ritonaviro ir proteazių inhibitorių, prieš retrovirusus veikiančių vaistinių preparatų, ne proteazių inhibitorių, ir kitų prieš retrovirusus veikiančių vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C_{min}
Atazanaviras	300 kas 24h	100 kas 24h	Atazanaviras	↑ 86%	↑ 11 kartų

			Atazanaviras ¹	↑ 2 kartus	↑ 3-7 kartus
	Ritonaviras padidina atazanaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas vieną kartą per parą skiriamo 300 mg altazanaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, saugumas ir veiksmingumas gydant pacientus, gavusius gydymą ir anksčiau. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti atazanaviro PCS.				
Darunaviras	600, vienkartinai	100 kas 12h	Darunaviras	↑ 14 kartų	
	Ritonaviras padidina darunaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, darunavirą reikia skirti kartu su ritonaviru. Didesnių nei 100 mg ritonaviro du kartus per parą dozių skyrimas su darunaviru netirtas. Daugiau informacijos pateikta darunaviro PCS.				
Fosamprenaviras	700 kas 12h	100 kas 12h	Amprenaviras	↑ 2,4 karto	↑ 11 kartų
	Ritonaviras padidina amprenaviro (esančio fosamprenaviro sudėtyje) koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, su ritonaviru reikia skirti fosamprenaviro. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas du kartus per parą skiriamo 700 mg fosamprenaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, saugumas ir veiksmingumas. Didesnių nei 100 mg ritonaviro dozių skyrimas su fosamprenaviru du kartus per parą nebuvo ištirtas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti fosamprenaviro PCS.				
Indinaviras	800 kas 12h	100 kas12h	Indinaviras ²	↑ 178%	NN
			Ritonaviras	↑ 72%	NN
	Ritonaviras padidina indinaviro koncentraciją serume dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaistinio preparato du kartus per parą. Skirti ritonavirą (po 100 mg du kartus per parą) ir indinavirą (800 mg du kartus per parą) kartu reikia labai atsargiai, nes gali padidėti inkstų akmenligės rizika.				
Nelfinaviras	1250 kas 12h	100 kas 12h	Nelfinaviras	↑ 20to39%	NN
	Ritonaviras padidina nelfinaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaistinio preparato du kartus per parą.				
Tipranaviras	500 kas 12h	200 kas 12h	Tipranaviras	↑ 11 kartų	↑ 29 kartus
			Ritonaviras	↓ 40%	NN
	Ritonaviras padidina tipranaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, tipranavirą reikia skirti su mažomis ritonaviro dozėmis. Mažesnių, kaip 200 mg ritonaviro dozių, du kartus per parą, kartu su tiprinaviru skirti negalima, nes gali pakisti šio vaistinių preparatų derinio efektyvumas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti tipranaviro PCS.				
NN: nenustatyta.					
1. Remiamasi kryžminių būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai vieną kartą per parą skiriamu atazanaviru po 400 mg.					
2. Remiamasi kryžminių būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai tris kartus per parą skiriamu indinaviru po 800 mg.					

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir prieš retrovirusus veikiantys vaistiniai preparatai, ne proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartus skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C _{min}
Maravirokas	100 kas 12h	100 kas 12h	Maravirokas	↑161%	↑28%
Ritonaviras padidina maraviroko koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Maraviroką galima vartoti kartu su ritonaviru, siekiant padidinti maraviroko ekspoziciją. Daugiau informacijos pateikta maraviroko PCS.					
Raltegraviras	400 vienkartinė	100 kas 12h	Raltegraviras	↓ 16%	↓ 1%
Kartu vartojant ritonavirą ir raltegravirą šiek tiek sumažėja raltegraviro koncentracija.					

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartus skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui C _{max}
--------------------------------------	---	------------------	--	---

Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai

Alfuzozinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti afluzozino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
-------------	---

Amfetamino derivatai

Amfetaminas	Ritonaviras, dozuojamas, kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas, gali slopinti CYP2D6, dėl to gali padidėti amfetamino ir jo derivatų koncentracijos. Kartu skiriant šiuos vaistinius preparatus ir ritonavirą, kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (žr. 4.4 skyrių).
-------------	--

Analgetikai

Buprenorfinas	16 kas 24 val.	100 kas 12 val.	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfinas			↑ 33%	↑ 108 %
Gliukuronido metabolitai			↔	↔

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
	Padidėjusi buprenorfino ir jo aktyvių metabolitų koncentracija plazmoje nesukelia klinikai reikšmingų farmakodinamikos pokyčių pacientams, kuriems yra pasireiškus tolerancija opioidams. Todėl gali nereikėti koreguoti kartu vartojamų buprenorfino ar ritonaviro dozių. Kartu su buprenorfinu vartojant ritonaviro ir kito proteazių inhibitoriaus derinį, reikia laikytis kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktų dozavimo nurodymų.			
Petidinas, propoksifenas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti norpetidino ir propoksifeno koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Fentanilis	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją ar kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinama CYP3A4, todėl gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje. Kartu skiriant fentanilį ir ritonavirą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą).			
Metadonas ¹	5, vienkartinė dozė	500 kas 12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Sustiprėjus gliukuroninimo procesui, gali prireikti didesnės metadono dozės, skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją. Dozę keisti reikėtų, įvertinus paciento klinikinį atsaką į gydymą metadonu.			
Morfinas	Dėl kartu skiriamo ritonaviro (skiriant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) sustiprėjus gliukuroninimo procesui, morfino koncentracija gali sumažėti.			
Antiangininiai vaistiniai preparatai				
Ranolazinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija. Kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).			
Antiaritmikai				
Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono ir chinidino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių)			
Digoksinas	0,5 vienkartinė dozė į veną	300 kas 12h, 3 dienas	↑ 86%	NN

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
	0,4 vienkartinė geriamoji dozė	200 kas 12h, 13 dienų	↑ 22%	↔
Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo digoksino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas, kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas. Didesnės digoksino koncentracijos, stebimos tada, kai pacientams skiriamas ritonaviras, gali sumažėti per tam tikrą laiką, nes vyksta fermentų indukcija (žr. 4.4 skyrių).				
Vaistiniai preparatai astmai gydyti				
Teofilinas ¹	3 mg/kg kas 8h	500 kas 12h	↓ 43%	↓ 32%
Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 indukcijos gali prireikti didesnės teofilino dozės.				
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai ir kinazės inhibitoriai				
Afatinibas	20 mg vienkartinė dozė	200 kas 12h/1h prieš	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg vienkartinė dozė	200 kas 12h/ vartojant kartu	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg vienkartinė dozė	200 kas 12h/ po 6h	↑ 11 %	↑ 5 %
Koncentracijos serume gali būti padidėjusios dėl krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>Breast Cancer Resistance Protein – BCRP</i>) ir stipraus P-gp slopinimo ritonaviru. AUC ir C _{max} padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Afatinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai (žr. afatinibo PCS). Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.				
Abemaciclibas	Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume.			
Reikia vengti kartu vartoti abemaciclibą su ritonaviru. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciclibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su abemaciclibu susijusių NRV.				

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti ritonaviro ekspozicija ir gali būti prarastas virusologinis atsakas. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir ritonavirą, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos serume gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius.			
Ceritinibas	Ritonavir nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu. Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Ceritinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.			
Dazatinibas, nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	Vartojant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume, o dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių dažnis.			
Enkorafenibas	Kartu vartojant ritonavirą gali padidėti enkorafenibo koncentracija serume, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.			
Fostamatinibas	Kartu vartojant fostamatinibą ir ritonavirą gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinių, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.			
Ibrutinibas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti ibrutinibo koncentracijos serume, todėl gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.			
Neratinibas	Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Neratinibą ir ritonavirą kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS). Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS).			
Antikoagulantai				
Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	Dėl P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Skiriant tiesioginių geriamųjų antikoagulantų (TGAK), pernešamų P-gp, bet nemetabolizuojamų CYP3A4 (įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną) kartu su ritnoaviru, turi būti užtikrintas pastovus klinikinės būklės sekimas ir/arba TGAK dozės mažinimas.			
Rivaroksabanas	10, vienkartinė dozė	600 kas 12h	↑ 153%	↑ 55%
	CYP3A ir P-gp slopinimas sukelia rivaroksabano koncentracijos kraujo plazmoje ir farmakodinaminio poveikio padidėjimą, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl vartoti ritonavirą nerekomenduojama pacientams, kurie vartoja rivaroksabaną.			
Vorapaksaras	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Reikia vengti vorapaksaro vartoti kartu su ritonaviru (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).			
Varfarinas S-varfarinas R-varfarinas	5, vienkartinė dozė	400 kas 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 ir CYP2C9 indukcijos sumažėja R-varfarino koncentracija, stebimas nestiprus farmakokinetinis poveikis S-varfarinui. Sumažėjus R-varfarino koncentracijai, gali susilpnėti antikoaguliacinis veikimas, todėl skiriant varfariną kartu su ritonaviru (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją) rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti antikoaguliacinės sistemos parametrus.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui C _{max}
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai				
Karbamazepinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4, dėl to gali padidėti karbamazepino koncentracija plazmoje. Skiriant karbamazepiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Divalproeksas, lamotriginas, fenitoinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, indukuojama oksidacija, veikiant CYP2C9 ir gliukuroninimo procesams, todėl gali sumažėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą. Skiriant fenitoiną, gali sumažėti ritonaviro koncentracija plazmoje.			
Antidepresantai				
Amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas	Dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti imipramino, amitriptilino, nortriptilino, fluoksetino, paroksetino arba sertralino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.4 skyrių).			
Dezipraminas	100 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12h	↑ 145%	↑ 22%
	2-hidroksi metabolito AUC ir C _{max} sumažėjo atitinkamai 15 ir 67%. Skiriant dezipraminą kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama mažinti dezipramino dozę.			
Trazodonas	50, vienkartinė dozė	200 kas 12h	↑ 2,4 karto	↑ 34%
	Skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją, buvo pastebėtas su trazodonu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnumo padidėjimas. Skiriant trazodoną kartu su ritonaviru, šią kombinaciją reikia vartoti atsargiai, pradedant trazodono skyrimą nuo mažiausių dozių ir nuolatos atidžiai stebint klinikinį atsaką ir toleruojamumą.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
Podagros gydymas				
Kolchicinas	Vartojant kartu su ritonaviru, kolchicino koncentracija turėtų padidėti. Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką inkstų ir (ar) kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams, gydytiems kolchicinu ir ritonaviru (CYP3A ir P-gp slopinimas) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Žr. kolchicino PCS.			
Antihistamininiai				
Astemizolas, terfenadinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Feksofenadinas	Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo feksofenadino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas, kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas, dėl to susidaro didesnės feksofenadino koncentracijos. Padidėjusi feksofenadino koncentracija po kurio laiko gali sumažėti, nes prasideda indukcija.			
Loratadinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti loratadino koncentracija plazmoje. Skiriant loratadiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Antiinfekciniai vaistiniai preparatai				
Fuzidino rūgštis	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ir fuzidino rūgšties, ir ritonaviro koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Rifabutinas ¹	150 per parą	500 kas 12h	↑ 4 kartus	↑ 2,5 kartus
25- <i>O</i> -desacetilo rifabutino metabolitas			↑ 38 kartus	↑ 16 kartų

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
	Sumažinti rifabutino dozę iki 150 mg tris kartus per savaitę gali prireikti, skiriant tam tikrus PI kartu su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju. Specifines rekomendacijas reikia skaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS. Reiktų įdėmiai perskaityti oficialiai galiojančius nurodymus dėl atitinkamo tuberkulioze sergančių ir ŽIV infekuotų pacientų gydymo.			
Rifampicinas	Nors rifampicinas gali skatinti ritonaviro metabolizmą, nedaug duomenų rodo, kad kartu su rifampicinu vartojant dideles ritonaviro dozes (600 mg du kartus per parą), papildomas fermentus sužadinantis rifampicino poveikis (papildantis tą, kurį sukelia pats ritonaviras) yra nedidelis ir gali nedaryti kliniškai reikšmingo poveikio ritonaviro koncentracijai, kai gydoma didelėmis šio vaistinio preparato dozėmis. Ritonaviro poveikis rifampicinui nėra žinomas.			
Vorikonazolas	200 kas 12h	100 kas 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Reikia vengti kartu skirti ritonavirą (kaip farmakokinetinį sustiprintoją) ir vorikonazolą, nebent įvertinus naudą ir riziką pacientui būtų patvirtinta, kad vorikonazolo vartojimas duotų naudos.			
Atovakvonas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, indukuojamas gliukuroninimo procesas ir todėl gali sumažėti atovakvono koncentracija plazmoje. Kartu skiriant atovakvono ir ritonaviro, rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą.			
Bedakvilinas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru neatlikta. Sąveikos tyrimo metu skiriant vienkartinę bedakvilino dozę ir kartotines lopinaviro / ritonaviro dozes, bedakvilino AUC padidėjo 22 %. Tikėtina, kad šis padidėjimas yra susijęs su ritonaviru, o labiau išreikštas poveikis gali būti pastebėtas preparatus kartu vartojant ilgai. Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo rizikos reikėtų vengti šių preparatų vartoti kartu. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir ritonavirą kartu reikia vartoti laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).			
Klaritromicinas	500 kas 12h,	200 kas 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicino metabolitas			↓ 100%	↓ 99%

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
	Dėl didelio klaritromicino terapinio lango, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės mažinti nereikia. Negalima skirti klaritromicino dozių, didesnių kaip 1 g per parą, kartu su ritonaviru, skiriamu kaip prieš retrovirusus veikiančiu vaistiniu preparatu arba kaip farmakokinetikos sustiprintoju. Skiriant klaritromiciną pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia mažinti dozę: pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki 60 ml/min, dozę reikia sumažinti 50%, pacientams, kurių kreatinino klirensas mažiau 30 ml/min, dozę reikia sumažinti 75%.			
Delamanidas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru nėra. Delamanido sąveikos tyrime, kuriame sveikiems savanoriams 14 dienų buvo skiriama po 100 mg delamanido du kartus per parą ir 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą, delamanido metabolito DM-6705 ekspozicija buvo padidėjusi 30 %. Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su ritonaviru, dėl QTc pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).			
Eritromicinas, itraconazolas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiančią vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti eritromicino ir itraconazolo koncentracija plazmoje. Skiriant eritromiciną arba itraconazolą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Ketokonazolas	200 per parą	500 kas 12h	↑ 3,4 karto	↑ 55%
	Ritonaviras slopina CYP3A reguliuojamą ketokonazolo metabolizmą. Dėl didesnio nepageidaujamų reakcijų virškinimo traktui ir kepenims dažnumo, skiriant kartu su ritonaviru (kaip prieš retrovirusus veikiančiu vaistiniu preparatu ar kaip farmakodinaminiu sustiprintoju), ketokonazolo dozę reikia mažinti.			
Sulfametoksazolis / trimetoprimas ²	800/160, vienkartinė dozė	500 kas 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Gydymui kartu skiriant sulfametoksazolį / trimetoprimą ir ritonavirą, dozės keisti nereikia.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Antipsichotikai / neuroleptikai				
Klozapinas, pimozidas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klozapino arba pimozido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Haloperidolis, risperidonas, tioridazinas	Dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti haloperidolio, risperidono ir tioridazino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.			
Lurazidonas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija. Kartu su lurazidonu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Kvetiapinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija. Negalima kartu vartoti ritonaviro ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).			
β2-agonistai (ilgo veikimo)				
Salmeterolis	Ritonaviras slopina CYP3A4 todėl gali žymiai padidėti slameterolio koncentracija plazmoje. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų skirti kartu.			
Kalcio kanalų antagonistai				
Amlodipinas, diltiazemas, nifedipinas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4 ir todėl gali padidėti kalcio kanalų antagonistų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui C _{max}
Endotelino antagonistai				
Bozentanas	Bozentaną skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti pastovi maksimali bozentano koncentracija (C _{max}) ir plotas po kreive (AUC).			
Riociguatas	Dėl CYP3A ir P-pg slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Riociguato ir ritonaviro kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).			
Ergotamino dariniai				
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ergotamino darinių koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Viršinio trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas				
Cisapridas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti cisaprido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai				
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos. Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su ritonaviru dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.			
HCV proteazės inhibitoriai				
Simepreviras	200 per parą	100 kas 12h	↑ 7,2 karto	↑ 4,7 karto
Slopindamas CYP3A4 ritonaviras padidina simepreviro koncentraciją plazmoje. Nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simepreviru.				

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai				
Atorvastatinas, fluvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas	Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), gali stipriai padidėti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, pavyzdžiui, lovastatino ir simvastatino, kurių veikimas labai priklauso nuo CYP3A metabolizmo, koncentracija plazmoje. Kadangi padidėjus lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje, gali susidaryti sąlygos atsirasti miopatijoms, įskaitant rabdomiolizę, šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatinas mažiau priklauso nuo CYP3A metabolizmo. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant, kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), reikia skirti pačias mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmo CYP3A neveikia, tarpusavio sąveika su ritonaviru negalima. Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ir fluvastatiną.			
Hormoniniai kontraceptikai				
Etinilo estradiolis	50 µg vienkartinė dozė	500 kas 12h	↓ 40%	↓ 32%
Skiriant kartu ritonaviro (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiančius vaistinius preparatus arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) reikia pagalvoti apie barjerinių arba kitų nehormoninių kontracepcijos priemonių naudojimą, nes etinilo estradiolio koncentracija sumažėja. Ritonaviro vartojimas gali pakeisti kraujavimo iš gimdos pobūdį ir sumažinti kontraceptikų, į kurių sudėtį įeina etinilo estradiolis, efektyvumą (žr. 4.4 skyrių).				
Imunosupresantai				
Ciklosporinas, takrolimuzas, everolimuzas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti ciklosporino, takrolimuzo arba everolimuzo koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai				
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo ritonaviru. Ritonavirą vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido PCS) (žr. 4.3 skyrių).			
Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai				
Avanafilis	50, vienkartinė dozė	600 kas 12h	↑ 13 kartų	↑ 2,4 kartus
Avanafilio vartoti kartu su ritonaviru negalima (žr. 4.3 skyrių).				
Sildenafilis	100, vienkartinė dozė	500 kas 12h	↑ 11 kartų	↑ 4 kartus
Reikia labai atsargiai kartu skirti sildenafilį, erekcijos sutikimų gydymui, ir ritonavirą, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, sildenafilio dozės jokių būdu negali viršyti 25 mg per 48 valandas (taip pat žr. 4.4 skyrių). Pacientams, sergantiems plaučių arterijos hipertenzija, kartu skirti sildenafilį ir ritonavirą draudžiama (žr. 4.3 skyrių).				
Tadalafilis	20, vienkartinė dozė	200 kas 12h	↑ 124%	↔
Kartu skirti tadalafilį erekcijos sutrikimams gydyti ir ritonavirą, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, reikia atsargiai, skiriant mažesnes dozes, ne didesnes, kaip 10 mg tadalafilio kas 72 valandas, labai atidžiai stebint dėl nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių).				
Kai tadalafilį kartu su ritonaviru vartoja pacientai, sergantys plaučių arterijos hipertenzija, žiūrėkite į tadalafilio PCS.				
Vardenafilis	5, vienkartinė dozė	600 kas 12h	↑ 49 kartus	↑ 13 kartų
Kartu vartoti vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių).				

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
Raminamieji / migdomieji vaistiniai preparatai				
Klorazepatas, diazepamas, estazolamas, flurazepamas, geriamoji ir parenterinė midazolamo formos	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klorazepato, diazepamo, estazolamo ir flurazepamo koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Midazolamas ekstensyviai metabolizuojamas CYP3A4 fermentų. Skiriant kartu su ritonaviru, gali labai padidėti šio benzodiazepino koncentracija. Nebuvo atlikta vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų, kartu skiriant ritonavirą ir benzodiazepinus. Remiantis duomenimis, gautais su kitais CYP3A4 inhibitoriais, tikėtina, kad midazolamo koncentracija plazmoje būtų reikšmingai didesnė, skiriant geriamąją midazolamo formą. Todėl ritonaviro negalima skirti kartu su geriamąja midazolamo forma (žr. 4.3 skyrių), o tuo tarpu ritonavirą kartu su parenterine midazolamo forma reikia skirti atsargiai. Iš duomenų, gautų, skiriant parenterinę midazolamo formą su kitais proteazių inhibitoriais, galima spręsti, kad midazolamo koncentracija plazmoje tuomet gali padidėti 3-4 kartus. Jei ritonaviro skiriama kartu su parenterine midazolamo forma, tai turi būti atliekama intensyviosios priežiūros skyriuje (IPS) arba panašioje vietoje, kur būtų užtikrintas atidus nuolatinis stebėjimas ir atitinkama medicininė priežiūra kvėpavimo slopinimo ir (arba) užsitęsusios sedacijos atvejais. Reikia pagalvoti apie midazolamo dozės sureguliovimą, ypač tada, kai paskiriama daugiau nei viena midazolamo dozė.			
Triazolamas	0,125 vienkartinė dozė	200, 4 dozės	↑ >20 kartų	↑ 87%
Petidinas	50 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidino metabolitas			↑ 47%	↑ 87%
Vartoti petidiną ir ritonavirą draudžiama, nes padidėja metabolito norpetidino koncentracija, jis pasižymi analgezinio ir CNS stimuliuojančiu veikimu. Padidėjus norpetidino koncentracijai, gali padidėti poveikio į CNS (pvz., traukulių) rizika, žr. 4.3 skyrių.				

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Alprazolamas	1, vienkartinė dozė	200 kas 12h, 2 dienas 500 kas 12h, 10 dienų	↑2,5 kartų ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Alprazolamo metabolizmas slopinamas po ritonaviro panaudojimo. Pavartojus ritonavirą 10 dienų, nebuvo stebima jokio ritonaviro slopinančio poveikio. Kelias pirmąsias dienas skiriant alprazolamą kartu su ritonaviru, dozuojant jį, kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, arba kaip farmakokinetikos sustiprintoją, skirti reikia atsargiai, kol pradės veikti alprazolamo metabolizmo indukcija.				
Buspironas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti buspirono koncentracija plazmoje. Skiriant buspironą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Miegą veikiantys vaistiniai preparatai				
Zolpidemas	5	200, 4 dozės	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidemą ir ritonavirą galima skirti kartu, atidžiai stebint, ar nepasireiškia per stiprus raminantis poveikis.				
Rūkymo nutraukimą lengvinantys vaistiniai preparatai				
Bupropionas	150	100 kas 12 val	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 kas 12 val	↓ 66%	↓ 62%
Pirmiausia bupropionas metabolizuojamas CYP2B6. Kartu su bupropionu vartojant kartotinas ritonaviro dozes, gali sumažėti bupropiono koncentracija. Manoma, kad tai atsitinka dėl bupropiono metabolizmo indukcijos. Tačiau, nustatyta, kad ritonaviras <i>in vitro</i> slopina CYP2B6, todėl negalima viršyti rekomenduojamos bupropiono dozės. Priešingai tiems atvejams, kai ritonaviro vartojama ilgai, trumpalaikis mažų ritonaviro dozių (200 mg du kartus per parą 2 dienas) vartojimas nesukėlė reikšmingos sąveikos su bupropionu, tai rodo, kad bupropiono koncentracija gali pradėti mažėti praėjus keletui dienų po to, kai kartu pradėta vartoti ritonavirą.				

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Steroidai				
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas	Buvo stebimas sisteminis kortikosteroidų veikimas, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą (anksčiau minėto tyrimo metu buvo pastebėta, kad kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo 86%), kuris pasireiškė pacientams, gydomiems ritonaviru ir inhaliuojamuoju arba intranazaliniu flutikazono propionatu; panašus poveikis taip pat pasireiškia, skiriant kitų kortikosteroidų, metabolizuojamų per CYP3A, pvz., budezonido ir triamcinolono. Todėl ritonavirą (dozuojant kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą) vartoti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio kelianti rizika (žr. 4.4 skyrių). Gliukokortikoidų dozę reikia mažinti nuolatos atidžiai stebint vietinį ir sisteminį kortikosteroidų poveikį arba pereinant prie kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazonas). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą, gali prireikti palaipsniui ilgesnį laiką mažinti dozę.			
Deksametazonas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti deksametazono koncentracija plazmoje. Skiriant deksametazoną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Prednizolonas	20	200 kas 12h	↑ 28%	↑ 9%
	Skiriant prednizoloną ir ritonavirą kartu, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius. Skiriant ritonavirą 4 ir 14 dienų, metabolito prednizolono AUC padidėjo atitinkamai 37 ir 28%.			
Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija				
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino. Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – angl. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
NN: nenustatyta. 1. Remiamasi lygiagrečių grupių palyginimais. 2. Sulfametoksazolis buvo skiriamas kartu su trimetoprimu.				

Skiriant ritonavirą kartu su dizopiramidu, meksiletinu arba nefazodonu, buvo stebėtas poveikis širdžiai ir nervų sistemai. Negalima atmesti vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos galimybes.

Be aukščiau paminėtų sąveikos rūšių, reikia įvertinti faktą, kad ritonaviras gerai susijungia su baltymais, todėl dėl baltymų prisijungimo kitimo arba kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikio gali sustiprėti gydomasis ir toksinis poveikis.

Kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS taip pat yra svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, kai ritonaviras vartojamas kaip farmakokinetinis sustiprintojas.

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai (pvz., omeprazolas ar ranitidinas) gali mažinti kartu vartojamų proteazių inhibitorių koncentraciją. Tikslesnės informacijos, kokią įtaką daro kartu vartojami rūgštingumą mažinantys preparatai, žiūrėti kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus PCS. Proteazių inhibitorių, kurių farmakokinetika sustiprinta ritonaviru (lopinaviras / ritonaviras, atazanaviras), sąveikos tyrimų rezultatai rodo, kad kartu vartojamas omeprazolas ar ranitidinas reikšmingai nekeičia ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, efektyvumo, nepaisant šiokių tokių ekspozicijos pokyčių (maždaug 6 – 18 %).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Didelis skaičius nėščių moterų (> 6100 gyvų gimusių kūdikių atvejų) vartojo ritonavirą nėštumo metu; iš jų 2800 gyvų gimusių kūdikių atveju vaistinio preparato buvo vartojama pirmaisiais trimis nėštumo mėnesiais. Dauguma šių atvejų ritonaviro buvo vartojama derinyje su kitais vaistiniais preparatais ir mažesnėmis dozėmis už gydomąsias, siekiant pagerinti kitų PI farmakokinetiką. Yra duomenų rodančių, kad apsigimimų dažnis nėra padidėjęs, lyginant su bendrojoje populiacijoje stebimu apsigimimų dažniu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Norvir gali būti vartojamas nėštumo metu, jei reikalinga klinikiniu atžvilgiu.

Vartojant kartu, tarp ritonaviro ir geriamųjų kontraceptikų (GK) pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą.

Žindymas

Ribotai paskelbti duomenys teigia, kad ritonaviro patenka į žmogaus pieną.

Informacijos apie ritonaviro poveikį žindomam kūdikiui ar apie vaistinio preparato poveikį pieno gamybai nėra. Dėl galimo (1) ŽIV perdavimo (kai kūdikiai nėra užsikrėtę ŽIV), (2) viruso atsparumo išsivystymo (kūdikiams, užkrėstiems ŽIV) ir (3) dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui ŽIV infekuota moteris, vartojanti Norvir, neturėtų žindyti kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais neparodė jokio žalingo ritonaviro poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Kadangi galvos svaigimas yra žinomas nepageidaujamas poveikis, todėl apie tai reikia nepamiršti vairuojant ar valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Su ritonaviru susijusios nepageidaujamos reakcijos, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją, priklauso nuo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus. Informaciją apie nepageidaujamas reakcijas skaitykite atitinkamo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Dažniausios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos vien ritonavirą arba ritonavirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais vartojantiems pacientams buvo virškinimo trakto sutrikimai (įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, pilvo [viršutinės ir apatinės dalies] skausmą), nervų sistemos sutrikimai (įskaitant parestziją ir burnos parestziją) bei nuovargis arba astenija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Buvo stebėti tokie nepageidaujami reiškiniai, nuo lengvo iki sunkaus laipsnio, galimai ar tikėtina susiję su ritonaviru. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Apie nežinomo dažnio nepageidaujamus reiškinius informacija buvo gauta vaistiniam preparatui patekus į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs leukocitų skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs eozinofilų skaičius, trombocitopenija
	Nedažnas	Padidėjęs neutrofilų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant dilgėlinę, veido edemą
	Retas	Anafilaksija

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, podagra, edema ir periferinė edema, dehidracija (paprastai susijusi su virškinimo trakto simptomais)
	Nedažnas	Cukrinis diabetas
	Retas	Hiperglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Disgeuzija, burnos ir periferinė parestezija, galvos skausmas, svaigulys, periferinė neuropatija
	Dažnas	Nemiga, nerimas, sumišimas, dėmesio sutrikimas, sinkopė, traukuliai
Akies sutrikimai	Dažnas	Neryškus matymas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, hipotenzija, įskaitant ortostatinę hipotenziją, galūnių šaltumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Faringitas, burnos ir ryklės skausmas, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pykinimas, viduriavimas (įskaitant sunkų su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu), vėmimas, dispepsija
	Dažnas	Anoreksija, vidurių pūtimas, burnos opa, kraujavimas iš virškinimo trakto, gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitis (įskaitant AST, ALT, GGT koncentracijos padidėjimą), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (įskaitant gelta)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Niežulys, bėrimas (įskaitant eritematozinį ir makulopapulinį)
	Dažnas	Aknė
	Retas	<i>Stevens Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Sąnarių ir nugaros skausmas
	Dažnas	Miozitas, rabdomiolizė, raumenų skausmas, miopatija / KFK koncentracijos padidėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Padažnėjęs šlapinimasis, inkstų funkcijos sutrikimas (pvz., oligurija, kreatinino koncentracijos padidėjimas)
	Nedažnas	Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
	Dažnis nežinomas	Nefrolitiazė

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją, paraudimas, karščio pojūtis
	Dažnas	Karščiavimas, svorio netekimas
Tyrimai	Dažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas, sumažėjęs laisvo tiroksino ir bendras jo kiekis
	Nedažnas	Gliukozės kiekio padidėjimas, magnio kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, vartojusiems vieną ritonavirą ar jo derinį su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pasitaikė daugiau kaip penkis kartus didesnis negu viršutinė normos riba kepenų transaminazių aktyvumas, hepatitas ir gelta.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Pacientams, gydomiems ritonaviru, taip pat tiems, kuriems buvo hipertrigliceridemija, stebėtas pankreatitas. Pasitaikė ir mirties atvejų. Pacientams, kurių ŽIV liga įsisenėjusi, yra padidėjusio trigliceridų kiekio ir pankreatito rizika (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Norvir saugumo profilis 2-jų metų ir vyresniems vaikams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Trumpalaikio ritonaviro perdozavimo žmonėms patirtis ribota. Vienas pacientas klinikinių tyrimų metu vartojo 1 500 mg ritonaviro per parą dvi dienas. Jam pasireiškė parestezija, kuri išnyko sumažinus dozę. Pranešta apie inkstų nepakankamumo su eozinofilija atvejį.

Gyvūnams (pelėms ir žiurkėms) stebėti šie toksiskumo požymiai: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, dusulys ir tremoras.

Gydymas

Perdozavus ritonaviro specifinio priešnuodžio nėra. Gydant ritonaviro perdozavimą reikia taikyti bendras priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas ir klinikinę būklę. Kadangi jis yra tirpus ir gali pasišalinti per žarnyną, perdozavus rekomenduojama plauti skrandį ir skirti aktyvios anglies. Ritonaviras yra stipriai metabolizuojamas kepenyse ir stipriai jungiasi su baltymais, todėl vargu, ar dializė būtų naudinga šalinant vaistinį preparatą iš organizmo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemiškai vartojami priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas: J05AE03

Ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, veikimas pagrįstas ritonaviro stipriu slopinamuoju poveikiu per CYP3A reguliuojamam metabolizmui. Sustiprinimo laipsnis susijęs su tuo, koku keliu vyksta kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmas ir nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus poveikio ritonaviro metabolizmui. Didžiausias kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmo slopinimo laipsnis dažniausiai pasiekiamas skiriant ritonavirą nuo 100 mg iki 200 mg per parą, jis priklauso nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus.

Ritonaviras yra peptidomimetinis ŽIV-1 ir ŽIV-2 aspartilproteazės inhibitorius, veiksmingas geriant. Dėl ŽIV proteazės slopinimo sutrinka fermento gebėjimas apdoroti *gag-pol* poliproteino pirmtaką. Tai skatina susidaryti morfologiškai nebrandžių ŽIV dalelių, kurios negali inicijuoti naujo infekcijos ciklo. Ritonavirui būdingas selektyvus afinitetas ŽIV proteazei ir jis mažai slopina žmogaus aspartilproteazes.

Papildomą informaciją apie ritonaviro poveikį kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmui skaitykite 4.5 skyriuje ir atitinkamo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Randomizuoto, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 45 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95% viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 5,5 (7,6), kai buvo vartojama 400 mg ritonaviro du kartus per parą. 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 karto didesnė ritonaviro koncentracija, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant po 600 mg du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 msek, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai klinikai reikšmingą 500 msek ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,0 msek iki 24,0 msek per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 252 msek, antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Atsparumas

Ritonavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo atrinkti *in vitro* ir gauti iš pacientų, kurie buvo gydomi terapinėmis ritonaviro dozėmis.

Ritonaviro aktyvumo prieš retrovirusus sumažėjimas pirmiausia siejamas su proteazių mutacijomis V82A/F/T/S ir I84V. Kitų mutacijų atsiradimas proteazės gene (įskaitant 20, 33, 36, 46, 54, 71 ir 90

pozicijas) taip pat gali prisidėti prie ritonaviro atsparumo. Apskritai, atsiradus su ritonaviro atsparumu susijusių mutacijų, galimybė pasirinkti kitą PI gali sumažėti dėl kryžminio atsparumo. Patariama skaityti kitų proteazių inhibitorių PCS pateikiamą specifinę ar nuolat atnaujinamą oficialią informaciją apie proteazių mutacijas, susijusias su susilpnėjusiu atsaku šiems vaistiniams preparatams.

Klinikiniai farmakodinamikos duomenys

Ritonaviras iš pradžių buvo sukurtas ir patvirtintas kaip atskiras antiretrovirusinis vaistinis preparatas, kurio maksimali paros dozė yra 1 200 mg. Dabartinės gydymo gairės rekomenduoja ritonavirą naudoti kaip kitų proteazės inhibitorių farmakokinetinį sustiprintoją mažesnėmis paros dozėmis, dažniausiai 100–200 mg per parą. Kartu skiriamų proteazės inhibitorių PCS aprašo klinikinę ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, plėtrą.

Vaikų populiacija

Atviro ŽIV infekuotų, be klinikinių požymių vaikų tyrimo (užbaigto 1996 metais) metu nustatytas statistiškai patikimas RNR kiekio skirtumas ($p = 0,03$), trigubos (ritonaviro, zidovudino ir lamivudino) gydymo schemos naudai po 48 gydymo savaitių.

Tyrimo, užbaigto 2003 metais, metu 50-čiai ŽIV-1 infekuotų, proteazių inhibitoriais ir lamivudinu anksčiau negydytų vaikų, kurių amžius buvo nuo 4 savaičių iki 2 metų, buvo skiriama po 350 arba 450 mg/m² ritonaviro kas 12 valandų, kartu su 160 mg/m² zidovudino kas 8 valandas ir 4 mg/kg lamivudino kas 12 valandų. Ketinimo gydyti (angl. *Intent to treat*) analizėse 72 % ir 36 % pacientų buvo gautas plazmos ŽIV-1 RNR sumažėjimas ≤ 400 kopijų/ml, atitinkamai 16 ir 104 savaitę. Atsakas buvo panašus skiriant abu gydymo būdus ir skirtingose pacientų amžiaus grupėse.

2000 metais užbaigtas tyrimas, kuriame tirti 76 ŽIV-1 infekuoti vaikai, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 12 metų, kurie buvo iki tol negydyti proteazių inhibitoriais, lamivudinu ir / ar stavudinu, jiems skirtas ritonaviras 350 ar 450 mg/m² kas 12 valandų kartu su lamivudinu ir stavudinu. Ketinimo gydyti analizių metu buvo matoma, kad 50 % ir 57 % iš pacientų, kurie gavo 350 ir 450 mg/m² dozes atitinkamai, pasiekė ŽIV-1 RNR sumažėjimą iki ≤ 400 kopijų/ml 48 savaitę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Parenterinės ritonaviro formos nėra, todėl nėra nustatytas absorbcijos dydis ir absoliutus biologinis prieinamumas. Ritonaviro farmakokinetika, skiriant vaistinį preparatą daugelio dozių režimu, buvo tiriama su pavalgiusiais ŽIV-infekuotais savanoriais. Dozuojant daug kartų, ritonaviro akumuliacija būna šiek tiek mažesnė, nei tikėtasi paskyrus vienkartinę dozę, dėl to, kad menamas klirensas (Cl/F) padidėjimas priklauso nuo laiko ir dozės. Ritonaviro koncentracijos kurį laiką didėjo, galimai dėl fermentų indukcijos, bet po dviejų savaičių stabilizavosi. Didinant dozę, maksimalios koncentracijos susidarymo laikas (T_{max}) išliko pastovus – maždaug 4 valandos. Inkstų klirenso reikšmės vidurkis buvo mažesnis už 0,1 l/h, visame dozavimo diapazone jis išliko santykinai pastovus.

Toliau esančioje lentelėje pateikti farmakokinetiniai parametrai, gauti pritaikius skirtingas dozavimo schemas.

Ritonaviro dozavimo režimas				
	100 mg vieną kartą per parą	100 mg du kartus per parą ¹	200 mg vieną kartą per parą	200 mg du kartus per parą
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{tiesioginis} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 arba 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
t _½ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹Dydžiai pateikti kaip geometrinės reikšmės. Pastaba: ritonaviro dozė visais pateiktais atvejais buvo skiriama po valgio.

Farmakokinetinė sąveika tarp ritonaviro ir indinaviro buvo vertinama 5 sveikų suaugusiųjų savanorių grupėse randomizuotame, kelių dozių, atviraime tyrime. Esant pusiausvyrinei koncentracijai ritonaviras padidino indinaviro koncentraciją plazmoje, plotas po kreive (AUC) padidėjo iki 475 %, o maksimali koncentracija (C_{max}) padidėjo iki 110 %.

Tyrime, kurio metu buvo vertinama ritonaviro ir sakvinaviro farmakokinetinė sąveika, 6 sveikų savanorių grupėse, dalyvavusiose vienos dozės kryžminiame tyrime, kartu vartojant ritonavirą ir sakvinavirą, sakvinaviro AUC padidėjo > 50 kartų, o C_{max} padidėjo 22 kartus.

Maisto įtaka absorbcijai vaistinių preparatų vartojant per burną

Vienkartinės 100 mg ritonaviro miltelių geriamajai suspensijai dozės suvartojimas kartu su maistu, kuriame buvo vidutinis kiekis riebalų (617 kcal, 29 % iš riebalų gaunamų kalorijų), buvo susijęs su ritonaviro AUC_{inf} ir C_{max} sumažėjimu vidutiniškai 23 ir 39 %, palyginti su nevalgius suvartoto ritonaviro AUC_{inf} ir C_{max}. Vartojant maistą, kuriame daug riebalų (917 kcal, 60 % iš riebalų gaunamų kalorijų), ritonaviro AUC_{inf} ir C_{max} vidutiniškai sumažėjo 32 ir 49 %, palyginti su nevalgius suvartoto ritonaviro AUC_{inf} ir C_{max}.

Pasiskirstymas

Tariamasis ritonaviro pasiskirstymo tūris (V_B/F) yra maždaug 20-40 l po vienkartinės 600 mg dozės. Nustatyta, kad maždaug 98-99 % ritonaviro jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, jungimasis su plazmos baltymais yra pastovus, kai koncentracija 1,0-100 µg/ml. Ritonaviras jungiasi maždaug vienodu afinitetu su žmogaus alfa₁-rūgščių glikoproteinu (ARG) ir žmogaus serumo albuminu (ŽSA).

¹⁴C-žymėtojo ritonaviro pasiskirstymo žiurkių audiniuose tyrimai parodė, kad didžiausia ritonaviro koncentracija susidaro kepenyse, antinksčiuose, kasoje, inkstuose ir skydliaukėje. Žiurkių limfmazgių audinio ir plazmos koncentracijų santykis – maždaug 1. Tai rodo, kad ritonaviras pasiskirsto limfiniame audinyje. Labai mažai ritonaviro prasiskverbia į smegenis.

Biotransformacija

Nustatyta, kad ritonavirą stipriai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, pirmiausia izofermentas CYP3A4 ir mažiau – CYP3D6. Tyrimai su gyvūnais ir eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad daugiausia ritonaviro metabolizuojama oksidacijos būdu. Žmogaus organizme nustatyti keturi ritonaviro metabolitai. Pagrindiniam izopropiltiazolo oksidacijos metabolitui (M-2) būdingas priešvirusinis aktyvumas, panašus į pirminio junginio. Tačiau M-2 metabolito AUC sudaro maždaug 3 % pirminio junginio AUC.

Mažos ritonaviro dozės ryškiai veikia kitų proteazių inhibitorių (ir kitų medžiagų, metabolizuojamų per CYP3A4) farmakokinetiką, o kiti proteazių inhibitoriai gali veikti ritonaviro farmakokinetiką (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Tyrimai su žmonėmis su radioaktyviuoju žymėtu ritonaviro parodė, kad daugiausia ritonaviro pasišalina per kepenų ir tulžies sistemą; maždaug 86% radioaktyviojo žymens išsiskiria su išmatomis. Manoma, kad dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas ritonaviras. Šių tyrimų metu nustatyta, kad išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ritonaviro pasišalinimo būdas. Tą patį rodo ir tyrimų su gyvūnais duomenys.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų vyrų ir moterų AUC ar C_{max} skirtumų nepastebėta. Ritonaviro farmakokinetikos rodikliai nebuvo statistiškai patikimai susiję su kūno svoriu ir idealiu kūno svoriu. Ritonaviro ekspozicija plazmoje 50-70 metų amžiaus pacientams, skiriant 100 mg dozes kartu su lopinaviro arba didesnes dozes be kitų proteazių inhibitorių, yra panaši, kaip ir skiriant stebėtiems jaunesnio amžiaus suaugusiems žmonėms.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija

Po kartotinių ritonaviro dozių suaugusiems savanoriams (po 500 mg du kartus per parą) ir asmenims, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh A* ir B klasės, po 400 mg du kartus per parą), ritonaviro ekspozicija, sunormavus dozę, žymiai nesiskyrė.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ritonaviro farmakokinetikos parametrų tyrimai su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo atliekami. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirenso sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas.

Vaikai

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, vyresnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 250 mg/m² du kartus per parą iki 400 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Vaikams, vartojusiems ritonavirą po 350-400 mg/m² du kartus per parą, jo koncentracija buvo panaši kaip ir suaugusiems, vartojusiems vaistinį preparatą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirensas (CL/F/m²) vaikams, vyresniems kaip 2 metai, buvo apytiksliai 1,5 – 1,7 karto greitesnis, negu suaugusiems.

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, jaunesnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 350 iki 450 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Ritonaviro koncentracija šiame tyrime buvo skirtinga ir kiek mažesnė už suaugusiųjų, vartojusių vaistinį preparatą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirenso (CL/F/m²) reikšmės mažėjo su amžiumi, vidutinė reikšmė vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesiai, buvo lygi 9,0 l/h/m², vaikams nuo 3 iki 6 mėnesių – 7,8 l/h/m², o vaikams nuo 6 iki 24 mėnesių amžiaus – 4,4 l/h/m².

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai, kuriuose pasireiškė toksinis poveikis, buvo kepenys, tinklainė, skydliaukė ir inkstai. Pakitimai kepenyse pasireiškė hepatoceliuliniuose, biliariniuose ir fagocitiniuose elementuose bei kartu buvo padidėję kepenų fermentų rodikliai. Tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) hiperplazija ir tinklainės degeneracija stebėta visų ritonaviro poveikio graužikams tyrimų metu, bet šių pokyčių nebuvo šunims. Ultrastruktūriniai radiniai leidžia manyti, kad šie tinklainės pokyčiai gali būti antriniai dėl fosfolipidozės. Tačiau klinikiniai tyrimai nenustatė jokių vaistinio preparato sukeltų žmogaus akies pokyčių. Visi skydliaukės pokyčiai išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Klinikinių žmonių tyrimų metu nestebėta kliniškai reikšmingų skydliaukės funkcijos tyrimų pokyčių. Inkstų pokyčių, pasireiškusių kanalėlių degeneracija, lėtiniu uždegimu ir proteinurija, stebėta žiurkėms ir, manoma, kad jie yra susiję su rūšiai specifinėmis spontaninėmis ligomis. Be to, klinikinių tyrimų metu nenustatyta kliniškai reikšmingų inkstų sutrikimų.

Toksinis poveikis žiurkių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, vėluojantis kaulėjimas ir vidaus organų pokyčiai, tarp jų ir vėluojantis sėklidžių nusileidimas) dažniausiai pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė. Toksinis poveikis triušių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs atsivestų jauniklių skaičius ir sumažėjęs vaisių svoris) pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė.

Ritonaviras nebuvo mutageniškas ar klastogeniškas atliekant eilę tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos tyrimą, taikant *S. typhimurium* ir *E. coli*, pelių limfomos modelį, pelių mikrobranduolių testą ir žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos analizę.

Ilgalaikiai pelių ir žiurkių ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai parodė jo tumorogeninį poveikį, specifiską šioms rūšims, tačiau, manoma, nereikšmingą žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kopovidonas
Sorbitano lauratas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.
Sumaišius su maistu ar skysčiu, kaip aprašyta 4.2 skyriuje: suvartoti per 2 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polietileno / aliuminio / polietileno tereftalato folijos paketėliai. 30 paketėlių dėžutėje. Pakuotėje yra taurelė maišymui ir du 10 ml sugraduoti geriamieji dozavimo švirkštai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pasakykite pacientui ar globėjui, kad išsami informacija apie Norvir miltelių geriamajai suspensijai paruošimą ir vartojimą pateikta pakuotės lapelio 3 skyriuje.

Vartojimas su maistu

Visą kiekvieno paketėlio turinį supilti ant nedidelio kiekio minkšto maisto (pvz., obuolių tyrės ar vanilinio pudingo). Visą sumaišytą minkštą maistą reikia suvartoti per 2 valandas.

Vartojimas su skysčiu

Visą kiekvieno paketėlio turinį reikia ištirpinti 9,4 ml skysčio (vandens, šaltos kakavos ar pieno mišinio vaikams), galutinė koncentracija ištirpinus bus 10 mg/ml. Pacientui ar globėjui reikia pasakyti, kad jis turi laikyti toliau išvardytų nurodymų:

- Geriamasis dozavimo švirkštas ir maišymo taurelė prieš pirmą naudojimą turi būti išplauti šiltu vandeniu ir indų plovikliu, tada nuskalauti ir palikti išdžiūti.

- Pritraukite 9,4 ml skysčio naudodami pridėtą geriamąjį dozavimo švirkštą, pašalinkite burbuliukus ir perkeltite skystį į maišymo taurelę. Visas matavimas turi būti atliekamas mililitrais naudojant švirkštą.
- Supilkite visą 1 paketėlio turinį (100 mg) į maišymo taurelę.
- Uždėkite dangtelį ir stipriai plakite bent 90 sekundžių, kol visi gumulėliai ištirps.
- Palikite skystį 10 minučių, kad dingtų visi burbuliukai.
- Naudokite pridėtą geriamąjį dozavimo švirkštą paskirtam tūriui (mililitrais) atmatuoti ir suvartoti (žr. 4.2 skyrių). Prieš dozės vartojimą pašalinkite visus burbuliukus.
- Suspensija, paruošta sumaišius miltelius, turi būti suvartota per 2 valandas.
- Visą taurelėje likusią suspensiją išmeskite.
- Panaudotą geriamąjį dozavimo švirkštą ir maišymo taurelę reikia nedelsiant išplauti šiltu vandeniu ir indų plovikliu.
- Jei švirkštas sulūžta ar pasidaro sunku jį naudoti, reikia jį išmesti ir naudoti naują.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

EU/1/96/016/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. rugpjūčio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro (*ritonavirum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Balta, ovali su „NK“ įspaudu vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ritonaviras skiriamas kaip farmakokinetinis sustiprintojas su kartu skiriamais proteazės inhibitoriais, vykdant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą žmogaus imunodeficito virusu 1 (ŽIV 1) infekuotiems pacientams (suaugusiesiems bei 2 metų ir vyresniems vaikams) (žr. 4.2, 4.4, 5.1, 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ritonavirą turi skirti gydytojai, turintys ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Ritonaviro plėvele dengtas tabletes reikia vartoti per burną ir turi būti vartojama su maistu (žr. 5.2 skyrių).

Norvir plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nekramtant, jų negalima laužyti ar smulkinti.

Dozavimas

Kai ritonaviras yra skiriamas kartu su kitais proteazių inhibitoriais kaip farmakokinetinis sustiprintojas, reikia susipažinti su rekomendacijomis būtent to proteazės inhibitoriaus preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Patvirtintas šių ŽIV-1 proteazių inhibitorių nurodytų dozių vartojimas su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju.

Suaugusiesiems

300 mg atazanaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą.

700 mg fosamprenaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

Lopinaviro derinyje su ritonaviru (lopinaviras/ritonaviras) 400 mg/100 mg arba 800 mg/200 mg; 500 mg tipranaviro du kartus per parą ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą (tipranaviras kartu su ritonaviru neturi būti vartojamas gydymo negavusiems pacientams);

600 mg darunaviro du kartus per parą ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą antiretrovirusinis gydymas (ARG), skiriamas anksčiau gydytiems pacientams. 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą gali vartoti kai kurie ARG gavę pacientai. Daugiau informacijos apie vieną kartą per parą skiriamą vaistinį preparatą ARG gavusiems pacientams yra pateikta darunaviro PCS.

800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą anksčiau antiretrovirusinio gydymo (ARG) negavusiems pacientams.

Vaikams ir paaugliams

Ritonavirą rekomenduojama vartoti 2 metų amžiaus ir vyresniems vaikams. Su kitomis dozavimo rekomendacijomis susipažinkite kitų proteazių inhibitorių, kuriuos galima skirti kartu su ritonaviru, PCS.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis farmakokinetikos duomenimis senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ritonaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, todėl jį, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reiktų atsargiai skirti pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, atsižvelgiant į tai, koks proteazių inhibitorius yra skiriamas kartu su ritonaviru. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirenso sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ritonaviro kaip farmakokinetinio sustiprintojo negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekomensacijos fazėje (žr. 4.3 skyrių). Nebuvo atlikta farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškė pastovus sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh C* laipsnis), nesant dekomensacijos todėl skirti ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją reikia atsargiai, nes gali padidėti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus koncentracija. Specifinės rekomendacijos dėl ritonaviro vartojimo kaip farmakokinetikos sustiprintojo pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimų, priklauso nuo to, su kuriuo proteazių inhibitoriumi jis kartu skiriamas. Reikia perskaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktą specifinę dozavimo informaciją šioje pacientų populiacijoje.

Vaikų populiacija

Norvir saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ritonaviro negalima skirti pacientams, sergantiems dekomensuota kepenų liga.

Tyrimai *in vivo* ir *in vitro* parodė, kad ritonaviras yra stiprus CYP3A ir CYP2D6 medijuojamo metabolizmo inhibitorius. Ritonaviro moduluojantis poveikis fermentams gali priklausyti nuo dozės (žr. 5.1 skyrių). Toliau išvardytus vaistinius preparatus draudžiama vartoti kartu su ritonaviru, jei apie tai nėra pažymėta atskirai, draudimas vartoti pagrįstas tuo, kad ritonaviras gali slopinti kartu skiriamo vaistinio preparato metabolizmą, dėl to sustiprėja kartu skiriamo vaistinio preparato veikimas ir padidėja kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio rizika:

Vaistinių preparatų grupė	Grupei priklausančys vaistiniai preparatai	Paaiškinimas
Padidėja ar sumažėja kartu skiriamų vaistinių preparatų koncentracijos		
α_1 -adrenoreceptorių antagonistai	Alfuzozinas	Padidėja alfuzozino koncentracija plazmoje, dėl to gali atsirasti didelio laipsnio hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).
Analgetikai	Petidinas, propoksifenas	Padidėja norpetidino ir propoksifeno koncentracija plazmoje. Todėl dėl šių vaistinių preparatų poveikio padidėja sunkaus kvėpavimo sutrikimo, hematologinių pakitimų ar kitų nepageidaujamų šių vaistinių preparatų poveikių rizika.
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Vaistiniai preparatai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką, įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų irimo sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės titravimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Padidėja amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono, chinidino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja aritmijų arba kitų sunkių nepageidaujamų šių vaistinių preparatų poveikių rizika.
Antibiotikai	Fuzido rūgštis	Padidėja fuzido rūgšties ir ritonaviro koncentracija plazmoje.
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistinių preparatų sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Vaistiniai preparatai nuo podagros	Kolchicinas	Galimos sunkios ir (ar) gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir (ar) kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Antipsichotikai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Klozapinas, pimoizidas	Padidėja klozapino ir pimoizido koncentracija plazmoje. Todėl padidėja šių vaistinių preparatų sukeltų rimtų hematologinių sutrikimų ir kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių rizika.

	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Ergotamino dariniai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Padidėja ergotamino darinių koncentracija plazmoje, dėl to ūmiai pasireiškia ergotamino toksinis poveikis, įskaitant vazospazmą ir išemiją.
Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas	Cisapridas	Padidėja cisaprido koncentracija plazmoje. Todėl išauga šio vaistinio preparato sukeltų sunkių aritmijų rizika.
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėja simvastatino ir lovastatino koncentracija plazmoje, todėl išauga miopatijų rizika, įskaitant rbdmiolizę (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
PDE5 inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
	Sildenafilis	Negalima skirti tik plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje, o tai sąlygoja nepageidaujamų reiškinių, susijusių su sildenafiliu, pasireiškimą (įskaitant hipotenziją ir alpimą). Norint skirti sildenafilį erekcijos sutrikimų gydymui (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Raminamieji / migdomieji vaistiniai preparatai	Klorazepatas, diazepam, estazolamas, flurazepamas, geriamoji midazolamo forma ir triazolamas	Padidėja klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo, geriamosios midazolamo formos ir triazolamo koncentracija plazmoje. Todėl išauga šių vaistinių preparatų stipraus sedacinio poveikio ir kvėpavimo slopinimo rizika (perspėjimus dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje).
Sumažėja ritonaviro vaistinio preparato koncentracija		
Augaliniai preparatai	Jonažolė	Su augaliniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>), dėl sumažėjusios koncentracijos plazmoje ir susilpnėjusio ritonaviro klinikinio poveikio rizikos (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendras aprašymas

Ritonaviras vartojamas kaip farmakokinetinis sustiprintojas su kitais proteazės inhibitoriais. Reikia atsižvelgti į visus perspėjimus ir laikytis atsargumo priemonių, kurios taikomos skiriant atitinkamą proteazės inhibitorių, todėl reikia perskaityti skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Ritonaviras neišgydo ŽIV-1 infekcijos ar AIDS. Pacientams, gydomiems ritonaviru ar bet kokiais kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistiniais preparatais, vis tiek gali išsivystyti oportunistinės infekcijos ar atsirasti kitų ŽIV-1 infekcijos komplikacijų. Todėl pacientus turi atidžiai stebėti gydytojai, turintys patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV susijusiomis ligomis.

Pacientai, turintys gretutinių ligų

Pacientai, kuriems yra lėtinis viduriavimas arba kuriems pasireiškia malabsorbcija

Ypač atidžiai reikia stebėti pradėjusius viduriuoti pacientus. Santykinai dažnas viduriavimas, vartojant ritonavirą, gali pabloginti šio vaistinio preparato ar kitų kartu vartojamų preparatų rezorbciją ir veiksmingumą (nes sutrikdomas gydymo režimas). Sunkus ilgiau trunkantis vėmimas ir (ar) viduriavimas, susiję su ritonaviro vartojimu, gali pabloginti inkstų funkciją. Todėl rekomenduojama stebėti inkstų funkciją pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas.

Hemofilija

Gauta pranešimų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontanines odos hematomas ir hemartrozes A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip pusei šių pacientų gydymas proteazės inhibitoriumi buvo tęsiamas arba, jeigu buvo pertrauktas, atnaujintas. Manoma, kad yra priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimai.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Pankreatitas

Pankreatitą reikia įtarti, pasireiškus klinikiniams (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratoriniams (padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui) ligos požymiams. Pacientus, kuriems atsiranda šie požymiai, reikia ištirti, o diagnozavus pankreatitą, gydymą Norvir nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius atsistatant imunitetui, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kepenų liga

Ritonaviro negalima skirti pacientams, sergantiems kepenų ligomis dekomensacijos fazėje. (žr. 4.2 skyriuje). Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, yra didesnis pavojus, kad gali pasireikšti sunkios ir galimai mirtinos kepenų nepageidaujamos

reakcijos. Jeigu kartu skiriami priešvirusiniai vaistiniai preparatai hepatitui B ar C gydyti, susipažinkite su informacija apie šiuos atitinkamus vaistinius preparatus.

Pacientams, kuriems jau yra sutrikusi kepenų funkcija, pvz., lėtinis aktyvus hepatitas, padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jeigu atsiranda požymių, kad kepenų liga blogėja, gydymą reikia pertraukti ar nutraukti.

Inkstų liga

Kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirensa sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas (taip pat žr. 4.2 skyrių).

Buvo pranešta apie inkstų funkcijos nepakankamumą, inkstų funkcijos sutrikimą, kreatinino koncentracijos padidėjimą, hipofosfatemiją ir proksimalinių inkstų kanalėlių sutrikimą – tubulopatiją (įskaitant *Fanconi* sindromą), klinikinėje praktikoje vartojant tenofoviro dizoproksilio fumarato (DF) (žr. 4.8 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokados atvejų ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga arba kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų arba, kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistinių preparatų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams ritonavirą reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Su ritonaviru skiriami ŽIV proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamų mažų ritonaviro dozių ir ŽIV proteazės inhibitorių sąveikos pobūdis priklauso nuo to, koks specifinis proteazės inhibitorius skiriamas kartu.

Apie veikimą ir mechanizmus, kurie galimai turi įtakos proteazės inhibitorių tarpusavio sąveikai, skaitykite 4.5 skyriuje. Taip pat prašome perskaityti konkretaus vartojamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Tipranaviras

Tipranaviro skiriant kartu su 200 mg ritonaviro, buvo klinikinių hepatito ir dekompensuoto kepenų nepakankamumo atvejų, įskaitant ir keletą mirties atvejų. Reikia ypač atidžiai stebėti lėtiniu B arba C hepatitu sergančius pacientus, nes šiems pacientams yra padidėjusi toksinio poveikio kepenims rizika.

Neturėtų būti skiriamos mažesnės nei 200 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, nes tai gali pakeisti kombinacijos efektyvumą.

Fosamprenaviras

Fosamprenaviro ir didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant du kartus per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas neatliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakeisti šios kombinacijos saugumo profilį, todėl yra nerekomenduojamas.

Atazanaviras

Atazanaviro ir didesnių kaip 100 mg ritonaviro dozių, skiriant vieną kartą per parą, skyrimo kartu klinikinis įvertinimas neatliktas. Didesnių ritonaviro dozių vartojimas gali pakeisti atazanaviro

saugumo profilį (gali pasireikšti poveikis širdžiai, hiperbilirubinemija), todėl yra nerekomenduojamas. Tik kai atazanaviras ir ritonaviras skiriami kartu su efavirenzu, galima svarstyti ritonaviro dozės didinimą iki 200 mg, skiriant vieną kartą per parą. Tokiu atveju turi būti užtikrintas pastovus klinikinės būklės sekimas. Daugiau informacijos ieškokite atazanaviro PCS.

Kiti ne antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai, skiriami kartu su ritonaviru

Vartojant ritonavirą, kaip prieš retrovirusus veikiančią medžiagą, reikia atsižvelgti į šiuos įspėjimus ir atsargumo priemones. Skiriant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją 100 mg ir 200 mg dozėmis, šie įspėjimai ir atsargumo priemonės nebegalioja. Skiriant ritonavirą, kaip farmakokinetinį sustiprintoją, reikia atsižvelgti į visus aprašytus to konkretaus proteazės inhibitoriaus įspėjimus ir atsargumo priemones, todėl, norint sužinoti, ar toliau aprašoma informacija šiuo atveju tinka, reikia perskaityti to konkretaus proteazės inhibitoriaus PCS, 4.4 skyrių.

PDE5 inhibitoriai

Ypač atsargiai ritonavirą vartojantiems pacientams skirti sildenafilį ar tadalafilį erekcijos sutrikimų gydymui. Tikėtina, kad ritonaviras, vartojamas su šiais vaistiniais preparatais, žymiai padidins jų koncentraciją, todėl gali atsirasti su tuo susijusių nepageidaujamų reakcijų, pavyzdžiui, hipotenzija ir ilgalaikė erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilio ar vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių). Negalima kartu skirti sildenafilio ir ritonaviro plautinės hipertenzijos gydymui (žr. 4.3 skyrių).

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai

HMG-KoA reduktazės inhibitorių simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A, todėl nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simvastatinu ar lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos, taip pat raudoniųjų rizikos. Taip pat reikia būti atsargiems ir apsvaistyti ritonaviro dozės sumažinimą, kai kartu skiriamas atorvastatinas, kurį mažiau metabolizuoja CYP3A. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Kartu su ritonaviru, skiriant jo kaip farmakokinetinio sustiprintojo ar kaip prieš retrovirusus veikiančio vaistinio preparato, reikia vartoti mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A ir manoma, kad sąveika su ritonaviru neturėtų įvykti. Jei reikia gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicinas

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Digoksinas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes vartojant ritonavirą su digoksinu, padidėja digoksino koncentracija. Laikui bėgant, padidėjusi digoksino koncentracija gali sumažėti (žr. 4.5 skyrių).

Paskyrus ritonavirą pacientams, jau vartojantiems digoksiną, digoksino dozę reikia sumažinti iki pusės įprastinės paciento dozės, ir pacientus reikia keletą savaičių stebėti atidžiau nei įprasta po to, kai buvo kartu paskirtas ritonaviras ir digoksinas.

Pradedant gydymą digoksinu pacientams, jau vartojantiems ritonavirą, digoksino vartojimą reikia pradėti labiau palaipsniui, negu įprasta. Šio periodo metu digoksino koncentraciją reikia stebėti atidžiau, nei paprastai; jei reikia, pakoreguoti dozę pagal klinikinius, elektrokardiogramos ir digoksino koncentracijos duomenis.

Etinilestradiolis

Gydantis ritonaviru terapinėmis ar mažesnėmis dozėmis, reiktų naudoti barjerines ar kitas nehormonines kontracepcijos priemones, nes kartu su kontraceptikais, kurių sudėtyje yra estradiolio, skiriant ritonavirą, gali pasireikšti silpnėjęs efektas ir pasikeisti gimdos kraujavimų pobūdis.

Gliukokortikoidai

Ritonaviro vartoti kartu su flutikazonu arba kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami per CYP3A4, nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio keliama rizika, įskaitant Cushing'o sindromą ir antinksčių slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Trazodonas

Ypač atsargiai skirti ritonavirą pacientams, kurie vartoja trazodoną. Trazodonas yra CYP3A4 substratas ir, vartojant jį su ritonaviru, tikimasi, jog žymiai padidės trazodono koncentracija. Vienkartinės dozės sąveikos tyrimo, atlikto su sveikais savanoriais, metu buvo pastebėtos nepageidaujamos reakcijos: pykinimas, galvos svaigimas, hipotenzija ir sinkopė (žr. 4.5 skyrių).

Rivaroksabanas

Nerekomenduojama vartoti ritonaviro, jei pacientas vartoja rivaroksabaną, dėl padidėjusio kraujavimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Riociguatas

Kartu vartoti ritonavirą nerekomenduojama dėl galimo riociguato ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Vorapaksaras

Kartu vartoti ritonavirą nerekomenduojama dėl galimo vorapaksaro ekspozicijos padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

Bedakvilinas

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pvz., proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl to gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireišimo rizika. Todėl bedakvilino ir ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, bedakviliną su ritonaviru kartu reikia vartoti atsargiai. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Delamanidas

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ritonaviro afinitetas kai kurioms citochromo P450 (CYP) izoformoms yra labai didelis, oksidacijos procesų slopinimą galima būtų pavaizduoti taip: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonaviro vartojant kartu su kitais pirmaisiais CYP3A metabolizuojamais vaistiniais preparatais, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje, dėl ko gali sustiprėti ar pailgėti jų terapinis ar nepageidaujamas poveikis. Slopinamasis ritonaviro poveikis CYP3A4 atskiriems vaistiniams preparatams (pvz., alprazolamui) gali per tam tikrą laiką susilpnėti. Ritonaviras taip pat pasižymi stipriu afinitetu P-glikoproteinui, jis gali slopinti šios transportinės medžiagos veikimą. Ritonaviro (skiriant kartu su proteazių inhibitoriais arba be jų) P glikoproteino veikimą slopinantis poveikis gali susilpnėti per tam tikrą laiką (pvz., su digoksinu ir feksofenadinu – žr. toliau esančią lentelę „Ritonaviro poveikis ne antiretrovirusiniams vaistams“). Ritonaviras gali skatinti per CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 grandis vykstančius gliukuroninimo ir oksidacijos procesus, todėl gali greitėti kai kurių šiais būdais metabolizuojamų

vaistinių preparatų biotransformacija, dėl ko gali sumažėti šių preparatų sisteminė ekspozicija ir susilpnėti ar sutrumpėti jų sukeltas terapinis poveikis.

Svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, skiriant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją, taip pat galite rasti kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Vaistiniai preparatai, keičiantys ritonaviro koncentraciją

Ritonaviro koncentracija serume gali sumažėti, kai kartu vartojami augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Taip būna dėl to, kad jonažolė indukuoja vaistinių preparatų metabolizuojančius fermentus. Todėl augalinių jonažolės turinčių preparatų draudžiama vartoti kartu su ritonaviru. Jei pacientas jau gydomas jonažole, jos vartojimą reikia nutraukti ir, jei įmanoma, nustatyti viruso kiekį. Ritonaviro koncentracija gali padidėti nustojus vartoti jonažolę. Ritonaviro dozę gali tekti koreguoti. Indukuojamasis poveikis gali trukti mažiausiai 2 savaites nutraukus gydymą jonažole (žr. 4.3 skyrių).

Ritonaviro koncentracija serume gali pakisti, atskirai paskyrus kitų vaistinių preparatų (pvz., fenitoino ir rifampicino). Ši tarpusavio sąveika yra aprašyta toliau esančioje vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ritonaviro vartojimas

Toliau esančiose lentelėse pateikta informacija apie ritonaviro ir proteazių inhibitorių, prieš retrovirusus veikiančių vaistinių preparatų, ne proteazių inhibitorių, ir kitų prieš retrovirusus veikiančių vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C_{min}
Atazanaviras	300 kas 24h	100 kas 24h	Atazanaviras	↑ 86%	↑ 11 kartų
			Atazanaviras ¹	↑ 2 kartus	↑ 3-7 kartus
Ritonaviras padidina atazanaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas vieną kartą per parą skiriamo 300 mg atazanaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, saugumas ir veiksmingumas gydant pacientus, gavusius gydymą ir anksčiau. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti atazanaviro PCS.					
Darunaviras	600, vienkartinai	100 kas 12h	Darunaviras	↑ 14 kartų	
Ritonaviras padidina darunaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, darunavirą reikia skirti kartu su ritonaviru. Didesnių nei 100 mg ritonaviro du kartus per parą dozių skyrimas su darunaviru netirtas. Daugiau informacijos pateikta darunaviro PCS.					

Fosamprenaviras	700 kas 12h	100 kas 12h	Amprenaviras	↑ 2,4 karto	↑ 11 kartų
Ritonaviras padidina amprenaviro (esančio fosamprenaviro sudėtyje) koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, su ritonaviru reikia skirti fosamprenaviro. Klinikinių tyrimų metu patvirtintas du kartus per parą skiriamo 700 mg fosamprenaviro, skiriant kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, saugumas ir veiksmingumas. Didesnių nei 100 mg ritonaviro dozių skyrimas su fosamprenaviru du kartus per parą nebuvo ištirtas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti fosamprenaviro PCS.					
Indinaviras	800 kas 12h	100 kas 12h	Indinaviras ²	↑ 178%	NN
			Ritonaviras	↑ 72%	NN
Ritonaviras padidina indinaviro koncentraciją serume, dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaistinio preparato du kartus per parą. Skirti ritonavirą (po 100 mg du kartus per parą) ir indinavirą (800 mg du kartus per parą) kartu reikia labai atsargiai, nes gali padidėti inkstų akmenligės rizika.					
Nelfinaviras	1250 kas 12h	100 kas 12h	Nelfinaviras	↑ 20to39%	NN
Ritonaviras padidina nelfinaviro koncentraciją serume dėl CYP3A4 slopinimo. Dar nėra nustatytos atitinkamos šių kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, atsižvelgiant į jų efektyvumą ir saugumą. Mažiausia nauda iš ritonaviro reguliuojamo farmakokinetinio sustiprinimo yra išgaunama, skiriant daugiau nei po 100 mg vaistinio preparato du kartus per parą.					
Tipranaviras	500 kas 12h	200 kas 12h	Tipranaviras	↑ 11 kartų	↑ 29 kartų
			Ritonaviras	↓ 40%	NN
Ritonaviras padidina tipranaviro koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Norint užtikrinti gydomąjį efektą, tipranavitą reikia skirti su mažomis ritonaviro dozėmis. Mažesnių kaip 200 mg ritonaviro dozių du kartus per parą kartu su tipranaviru skirti negalima, nes gali pakisti šios vaistinių preparatų kombinacijos efektyvumas. Daugiau informacijos gydytojai gali perskaityti tipranaviro PCS.					

NN: nenustatyta.

1. Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai vieną kartą per parą skiriamu atazanaviru po 400 mg.
2. Remiamasi kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais su atskirai tris kartus per parą skiriamu indinaviru po 800 mg.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika – ritonaviras ir prieš retrovirusus veikiantys vaistiniai preparatai, ne proteazių inhibitoriai

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartus skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Įvertintas vaistinis preparatas	AUC	C_{min}
Maravirokas	100 kas 12h	100 kas 12h	Maravirokas	↑161%	↑28%
Ritonaviras padidina maraviroko koncentraciją serume dėl CYP3A slopinimo. Maraviroką galima vartoti kartu su ritonaviru, siekiant padidinti maraviroko ekspoziciją. Daugiau informacijos pateikta maraviroko PCS.					

Raltegraviras	400, vienkartinė dozė	100 kas 12h	Raltegraviras ↓ 16%	↓ 1%
---------------	-----------------------	-------------	---------------------	------

Kartu vartojant ritonavirą ir raltegravirą šiek tiek sumažėja raltegraviro koncentracija.

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams

Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
--------------------------------------	--	------------------	--	---

Alfa₁ adrenoreceptorių antagonistai

Alfuzozinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti afluzozino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
-------------	---	--	--	--

Amfetamino derivatai

Amfetaminas	Ritonaviras, dozuojamas, kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas, gali slopinti CYP2D6, dėl to gali padidėti amfetamino ir jo derivatų koncentracijos. Kartu skiriant šiuos vaistinius preparatus ir ritonavirą, kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (žr. 4.4 skyrių).			
-------------	--	--	--	--

Analgetikai

Buprenorfinas	16 kas 24 val.	100 kas 12 val.	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfinas			↑ 33%	↑ 108%
Gliukuronido metabolitai			↔	↔

Padidėjusi buprenorfino ir jo aktyvių metabolitų koncentracija plazmoje nesukelia klinikai reikšmingų farmakodinamikos pokyčių pacientams, kuriems yra pasireiškusios tolerancija opioidams. Todėl gali nereikėti koreguoti kartu vartojamų buprenorfino ar ritonaviro dozių. Kartu su buprenorfinu vartojant ritonaviro ir kito proteazių inhibitoriaus derinį, reikia laikytis kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus PCS pateiktą dozavimo nurodymų.

Petidinas, propoksifenas

Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti norpetidino ir propoksifeno koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu **draudžiama** (žr. 4.3 skyrių).

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Fentanilis	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją ar kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinama CYP3A4, todėl gali padidėti fentanilio koncentracija plazmoje. Kartu skiriant fentanilį ir ritonavirą, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį ir nepageidaujamą poveikį (įskaitant kvėpavimo slopinimą).			
Metadonas ¹	5, vienkartinė dozė	500 kas 12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Sustiprėjus gliukuroninimo procesui, gali prireikti didesnės metadono dozės, skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją. Dozę keisti reikėtų, įvertinus paciento klinikinį atsaką į gydymą metadonu.			
Morfinas	Dėl kartu skiriamo ritonaviro (skiriant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) sustiprėjus gliukuroninimo procesui, morfino koncentracija gali sumažėti.			
Antiangininiai vaistiniai preparatai				
Ranolazinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija. Kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).			
Antiaritmikai				
Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, enkainidas, flekainidas, propafenonas, chinidinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti amjodarono, bepridilio, dronedarono, enkainido, flekainido, propafenono ir chinidino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių)			
Digoksinas	0,5 vienkartinė dozė į veną	300 kas 12h, 3 dienas	↑ 86%	NN
	0,4 vienkartinė geriamoji dozė	200 kas 12h, 13 dienų	↑ 22%	↔
	Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo digoksino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas, kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas. Didesnės digoksino koncentracijos stebimos tada, kai pacientams skiriamas ritonaviras, gali sumažėti per tam tikrą laiką, nes vyksta fermentų indukcija (žr. 4.4 skyrių).			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Vaistiniai preparatai astmai gydyti				
Teofilinas ¹	3 mg/kg kas 8h Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 indukcijos gali prireikti didesnės teofilino dozės.	500 kas 12h	↓ 43%	↓ 32%
Priešvėžiniai vaistiniai preparatai ir kinazės inhibitoriai				
Afatinibas	20 mg vienkartinė dozė 40 mg vienkartinė dozė 40 mg vienkartinė dozė Koncentracijos serume gali būti padidėjusios dėl krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>Breast Cancer Resistance Protein – BCRP</i>) ir stipraus P-gp slopinimo ritonaviru. AUC ir C _{max} padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko. Afatinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai (žr. afatinibo PCS). Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.	200 kas 12h/1h prieš 200 kas 12h/ vartojant kartu 200 kas 12h/ po 6h	↑ 48 % ↑ 19 % ↑ 11 %	↑ 39 % ↑ 4 % ↑ 5 %
Abemaciklibas	Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Reikia vengti kartu vartoti abemaciklibą su ritonaviru. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su abemaciklibu susijusių NRV.			
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti ritonaviro ekspozicija ir gali būti prarastas virusologinis atsakas. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir ritonavirą, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos serume gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Ritonavir nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
Ceritinibas	Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Ceritinibą su ritonaviru reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.			
Dazatinibas, nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	Vartoiant kartu su ritonaviru gali padidėti koncentracija serume, o dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių dažnis.			
Enkorafenibas	Kartu vartoiant ritonavirą gali padidėti enkorafenibo koncentracija serume, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.			
Fostamatinibas	Kartu vartoiant fostamatinibą ir ritonavirą gali padidėti fostamatinibo metabolito R406 ekspozicija, dėl kurios gali atsirasti su doze susijusių nepageidaujimų reiškinių, pavyzdžiui, hepatotoksiškumas, neutropenija, hipertenzija ar viduriavimas. Jeigu atsirastų tokių reiškinių, skaitykite dozės mažinimo rekomendacijas fostamatinibo preparato charakteristikų santraukoje.			
Ibrutinibas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti ibrutinibo koncentracijos serume, todėl gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir ritonavirą. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir ritonaviras turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.			
Neratinibas	Dėl CYP3A4 slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Neratinibą ir ritonavirą kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr. skyrių 4.3).			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS).			
	Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS).			
Antikoagulantai				
Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	Dėl P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Skiriant tiesioginių geriamųjų antikoagulantų (TGAK), pernešamų P-gp, bet nemetabolizuojamų CYP3A4 (įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną) kartu su ritnoaviru, turi būti užtikrintas pastovus klinikinės būklės sekimas ir/arba TGAK dozės mažinimas.			
Rivaroksabanas	10, vienkartinė dozė	600 kas 12h	↑ 153%	↑ 55%
	CYP3A ir P-gp slopinimas sukelia rivaroksabano koncentracijos kraujo plazmoje ir farmakodinaminio poveikio padidėjimą, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Todėl vartoti ritonavirą nerekomenduojama pacientams, kurie vartoja rivaroksabaną.			
Vorapaksaras	Dėl CYP3A slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Reikia vengti vorapaksaro vartoti kartu su ritonaviru (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).			
Varfarinas S-varfarinas R-varfarinas	5, vienkartinė dozė	400 kas 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Skiriant kartu su ritonaviru, dėl CYP1A2 ir CYP2C9 indukcijos sumažėja R-varfarino koncentracija, stebimas nestiprus farmakokinetinis poveikis S-varfarinui. Sumažėjus R-varfarino koncentracijai, gali susilpnėti antikoaguliacinis veikimas, todėl skiriant varfariną kartu su ritonaviru (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją) rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti antikoaguliacinės sistemos parametrus.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniams preparatui C _{max}
Prieštraukuliniai vaistiniai preparatai				
Karbamazepinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4, dėl to gali padidėti karbamazepino koncentracija plazmoje. Skiriant karbamazepiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Divalproeksas, lamotriginas, fenitoinas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, indukuojama oksidacija, veikiant CYP2C9 ir gliukuroninimo procesams, todėl gali sumažėti prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą. Skiriant fenitoiną, gali sumažėti ritonaviro koncentracija plazmoje.			
Antidepresantai				
Amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas	Dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti imipramino, amitriptilino, nortriptilino, fluoksetino, paroksetino arba sertralino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.4 skyrių).			
Dezipraminas	100 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12h	↑ 145%	↑ 22%
	2-hidroksi metabolito AUC ir C _{max} sumažėjo atitinkamai 15 ir 67%. Skiriant dezipraminą kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama mažinti dezipramino dozę.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Trazodonas	50, vienkartinė dozė Skiriant kartu su ritonaviru, dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją, buvo pastebėtas su trazodonu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnumo padidėjimas. Skiriant trazodoną kartu su ritonaviru, šią kombinaciją reikia vartoti atsargiai, pradedant trazodono skyrimą nuo mažiausių dozių ir nuolatos atidžiai stebint klinikinį atsaką ir toleruojamumą.	200 kas 12h	↑ 2,4 karto	↑ 34%
Podagros gydymas				
Kolchicinas	Vartojant kartu su ritonaviru, kolchicino koncentracija turėtų padidėti. Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingą ir mirtiną vaistinių preparatų sąveiką inkstų ir (ar) kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams, gydytiems kolchicinu ir ritonaviru (CYP3A ir P-gp slopinimas) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Žr. kolchicino PCS.			
Antihistamininiai				
Astemizolas, terfenadinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti astemizolo ir terfenadino koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Feksofenadinas	Ši sąveika gali pasireikšti dėl P-glikoproteino reguliuojamo feksofenadino išplovimo, veikiant ritonavirui, kai jis dozuojamas kaip prieš retrovirusus veikiantis vaistinis preparatas arba kaip farmakokinetinis sustiprintojas, dėl to susidaro didesnės feksofenadino koncentracijos. Padidėjusi feksofenadino koncentracija po kurio laiko gali sumažėti, nes prasideda indukcija.			
Loratadinas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti loratadino koncentracija plazmoje. Skiriant loratadiną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Antiinfekciniai vaistiniai preparatai				
Fuzido rūgštis	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ir fuzido rūgšties, ir ritonaviro koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Rifabutinas ¹	150 per parą	500 kas 12h,	↑ 4 kartus	↑ 2,5 karto
25- <i>O</i> -desacetilo rifabutino metabolitas			↑ 38 kartus	↑ 16 kartų
	Sumažinti rifabutino dozę iki 150 mg tris kartus per savaitę gali prireikti, skiriant tam tikrus PI kartu su ritonaviru, kaip farmakokinetiniu sustiprintoju. Specifines rekomendacijas reikia skaityti kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS. Reiktų įdėmiai perskaityti oficialiai galiojančius nurodymus dėl atitinkamo tuberkuloze sergančių ir ŽIV infekuotų pacientų gydymo.			
Rifampicinas	Nors rifampicinas gali skatinti ritonaviro metabolizmą, nedaug duomenų rodo, kad kartu su rifampicinu vartojant dideles ritonaviro dozes (600 mg du kartus per parą), papildomas fermentus sužadinantis rifampicino poveikis (papildantis tą, kurį sukelia pats ritonaviras) yra nedidelis ir gali nedaryti kliniškai reikšmingo poveikio ritonaviro koncentracijai, kai gydoma didelėmis šio vaistinio preparato dozėmis. Ritonaviro poveikis rifampicinui nėra žinomas.			
Vorikonazolas	200 kas 12h	100 kas 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Reikia vengti kartu skirti ritonavirą (kaip farmakokinetinį sustiprintoją) ir vorikonazolą, nebent įvertinus naudą ir riziką pacientui būtų patvirtinta, kad vorikonazolo vartojimas duotų naudos.			
Atovakvonas	Dozuojant ritonavirą kaip farmakokinetinį sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, indukuojamas gliukuroninimo procesas ir todėl gali sumažėti atovakvono koncentracija plazmoje. Kartu skiriant atovakvono ir ritonaviro, rekomenduojama atidžiai nuolatos stebėti koncentraciją serume arba terapinį efektą.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Bedakvilinas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru neatlikta. Sąveikos tyrimo metu skiriant vienkartinę bedakvilino dozę ir kartotines lopinaviro / ritonaviro dozes, bedakvilino AUC padidėjo 22 %. Tikėtina, kad šis padidėjimas yra susijęs su ritonaviru, o labiau išreikštas poveikis gali būti pastebėtas preparatus kartu vartojant ilgai. Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo rizikos reikėtų vengti šių preparatų vartoti kartu. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir ritonavirą kartu reikia vartoti laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).			
Klaritromicinas	500 kas 12h,	200 kas 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicino metabolitas			↓ 100%	↓ 99%
	Dėl didelio klaritromicino terapinio lango, pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės mažinti nereikia. Negalima skirti klaritromicino dozių, didesnių, kaip 1 g per parą, kartu su ritonaviru, skiriamu kaip prieš retrovirusus veikiančiu vaistiniu preparatu arba kaip farmakokinetikos sustiprintoju. Skiriant klaritromiciną pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia mažinti dozę: pacientams, kurių kreatinino klirensas nuo 30 iki 60 ml/min, dozę reikia sumažinti 50%, pacientams, kurių kreatinino klirensas mažiau 30 ml/min, dozę reikia sumažinti 75%.			
Delamanidas	Sąveikos tyrimų vien su ritonaviru nėra. Delamanido sąveikos tyrime, kuriame sveikiems savanoriams 14 dienų buvo skiriama po 100 mg delamanido du kartus per parą ir 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą, delamanido metabolito DM-6705 ekspozicija buvo padidėjusi 30 %. Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su ritonaviru, dėl QTc pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).			
Eritromicinas, itraconazolas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiančią vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti eritromicino ir itraconazolo koncentracija plazmoje. Skiriant eritromiciną arba itraconazolą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Ketokonazolas	200 per parą	500 kas 12h	↑ 3,4 karto	↑ 55%
Ritonaviras slopina CYP3A reguliuojamą ketokonazolo metabolizmą. Dėl didesnio nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui ir kepenims dažnumo, skiriant kartu su ritonaviru (kaip prieš retrovirusus veikiančiu vaistiniu preparatu ar kaip farmakodinaminiu sustiprintoju), ketokonazolo dozę reikia mažinti.				
Sulfametoksazolas / trimetoprimas ²	800/160, vienkartinė dozė	500 kas 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Gydymui kartu skiriant sulfametoksazolą / trimetoprimą ir ritonavirą, dozės keisti nereikia.				
Antipsichotikai / neuroleptikai				
Klozapinas, pimozidas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klozapino arba pimozido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus kartu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Haloperidolis, risperidonas, tioridazinas	Dozuojant ritonavirą kaip prieš retrovirusus veikiančią vaistinį preparatą, jis gali slopinti CYP2D6 ir todėl gali padidėti haloperidolio, risperidono ir tioridazino koncentracija. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru prieš retrovirusus veikiančiomis dozėmis, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Lurazidonas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija. Kartu su lurazidonu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Kvetiapinas	Kadangi ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija. Negalima kartu vartoti ritonaviro ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis (žr. 4.3 skyrių).			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
β2-agonistai (ilgo veikimo)				
Salmeterolis	Ritonaviras slopina CYP3A4 todėl gali žymiai padidėti salmeterolio koncentracija plazmoje. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų skirti kartu.			
Kalcio kanalų antagonistai				
Amlodipinas, diltiazemas, nifedipinas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A4 ir todėl gali padidėti kalcio kanalų antagonistų koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Endotelino antagonistai				
Bozentanas	Bozentaną skiriant kartu su ritonaviru gali padidėti pastovi maksimali bozentano koncentracija (C _{max}) ir plotas po kreive (AUC).			
Riociguatas	Dėl CYP3A ir P-gp slopinimo ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume. Riociguato ir ritonaviro kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).			
Ergotamino dariniai				
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti ergotamino darinių koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistinis preparatas				
Cisapridas	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti cisaprido koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai				
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl ritonaviro sukiamo slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos. Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su ritonaviru dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
HCV proteazės inhibitoriai				
Simepreviras	200 per parą	100 kas 12h	↑ 7,2 karto	↑ 4,7 karto
Slopindamas CYP3A4 ritonaviras padidina simepreviro koncentraciją plazmoje. Nerekomenduojama ritonaviro vartoti kartu su simepreviru.				
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai				
Atorvastatinas, fluvastatinas, lovastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas	Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), gali stipriai padidėti HMG-KoA reduktazės inhibitorių, pavyzdžiui, lovastatino ir simvastatino, kurių veikimas labai priklauso nuo CYP3A metabolizmo, koncentracija plazmoje. Kadangi padidėjus lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje, gali susidaryti sąlygos atsirasti miopatijoms, įskaitant rabdomiolizę, šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Atorvastatinas mažiau priklauso nuo CYP3A metabolizmo. Nors rozuvastatino eliminacijoje CYP3A nedalyvauja, buvo pastebėtas rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas, kai šio vaistinio preparato buvo vartojama kartu su ritonaviru. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus, bet manoma, kad tai įvyksta dėl pernešėjų slopinimo. Skiriant kartu su ritonaviru (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą arba farmakokinetinį sustiprintoją), reikia skirti pačias mažiausias atorvastatino ar rozuvastatino dozes. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmo CYP3A neveikia, tarpusavio sąveika su ritonaviru negalima. Jei reikalingas gydymas HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ir fluvastatiną.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Hormoniniai kontraceptikai				
Etinilestradiolis	50 µg vienkartinė dozė Skiriant kartu ritonaviro (dozuojant kaip prieš retrovirusus veikiančius vaistinius preparatus arba kaip farmakokinetinį sustiprintoją) reikia pagalvoti apie barjerinių arba kitų nehormoninių kontracepcijos priemonių naudojimą, nes etinilestradiolio koncentracija sumažėja. Ritonaviro vartojimas gali pakeisti kraujavimo iš gimdos pobūdį ir sumažinti kontraceptikų, į kurių sudėtį įeina etinilestradiolis, efektyvumą (žr. 4.4 skyrių).	500 kas 12h	↓ 40%	↓ 32%
Imunosupresantai				
Ciklosporinas, takrolimuzas, everolimuzas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiančią vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti ciklosporino, takrolimuzo arba everolimuzo koncentracija plazmoje. Skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Lipidų kiekį keičiantys vaistiniai preparatai				
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo ritonaviru. Ritonavirą vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido PCS) (žr. 4.3 skyrių).			
Fosfodiesterazės PDE (5) inhibitoriai				
Avanafilis	50, vienkartinė dozė Avanafilio vartoti kartu su ritonaviru negalima (žr. 4.3 skyrių).	600 kas 12h	↑ 13 kartų	↑ 2,4 kartus
Sildenafilis	100, vienkartinė dozė	500 kas 12h	↑ 11 kartų	↑ 4 kartus

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
	Reikia labai atsargiai skirti sildenafilį ir ritonavirą erekcijos sutrikimų gydymui, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, sildenafilio dozės jokių būdu negali viršyti 25 mg per 48 valandas (taip pat žr. 4.4 skyrių). Pacientams, sergantiems plaučių arterijos hipertenzija, kartu skirti sildenafilį ir ritonavirą draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Tadalafilis	20, vienkartinė dozė	200 kas 12h	↑ 124%	↔
	Kartu skirti tadalafilį erekcijos sutrikimams gydyti ir ritonavirą, dozuojant jį, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, reikia atsargiai, skiriant mažesnes dozes, ne didesnes, kaip 10 mg tadalafilio kas 72 valandas, labai atidžiai stebint dėl nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.4 skyrių).			
	Kai tadalafilį kartu su ritonaviru vartoja pacientai, sergantys plaučių arterijos hipertenzija, žiūrėkite į tadalafilio PCS.			
Vardenafilis	5, vienkartinė dozė	600 kas 12h	↑ 49 kartus	↑ 13 kartų
	Kartu vartoti vardenafilio ir ritonaviro negalima (žr. 4.3 skyrių).			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniui preparatui C _{max}
Raminamieji / migdomieji vaistiniai preparatai				
Klorazepatas, diazepamas, estazolamas, flurazepamas, geriamoji ir parenterinė midazolamo formos	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti klorazepato, diazepamo, estazolamo ir flurazepamo koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Midazolamas ekstensyviai metabolizuojamas CYP3A4 fermentų. Skiriant kartu su ritonaviru, gali labai padidėti šio benzodiazepino koncentracija. Nebuvo atlikta tarpusavio sąveikos tyrimų, kartu skiriant ritonavirą ir benzodiazepinus. Remiantis duomenimis, gautais su kitais CYP3A4 inhibitoriais, tikėtina, kad midazolamo koncentracija plazmoje būtų reikšmingai didesnė, skiriant geriamąją midazolamo formą. Todėl ritonaviro negalima skirti kartu su geriamąja midazolamo forma (žr. 4.3 skyrių), o tuo tarpu ritonavirą kartu su parenterine midazolamo forma reikia skirti atsargiai. Iš duomenų, gautų, skiriant parenterinę midazolamo formą su kitais proteazių inhibitoriais, galima spręsti, kad midazolamo koncentracija plazmoje tuomet gali padidėti 3-4 kartus. Jei ritonaviro skiriama kartu su parenterine midazolamo forma, tai turi būti atliekama intensyviosios priežiūros skyriuje (IPS) arba panašioje vietoje, kur būtų užtikrintas atidus nuolatinis sekimas ir atitinkama medicininė priežiūra kvėpavimo slopinimo ir / arba užsitęsusios sedacijos atvejais. Reikia pagalvoti apie midazolamo dozės sureguliovimą, ypač tada, kai paskiriama daugiau, nei viena midazolamo dozė.			
Triazolamas	0,125 vienkartinė dozė	200, 4 dozės	↑ >20 kartų	↑ 87%
	Skiriant kartu su ritonaviru, gali padidėti triazolamo koncentracija plazmoje, todėl šiuos vaistinius preparatus skirti kartu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).			
Petidinas	50 vienkartinė geriamoji dozė	500 kas 12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidino metabolitas			↑ 47%	↑ 87%
	Vartoti petidiną ir ritonavirą draudžiama , nes padidėja metabolito norpetidino koncentracija, jis pasižymi analgezinio ir CNS stimuliuojančiu veikimu. Padidėjus norpetidino koncentracijai, gali padidėti poveikio į CNS (pvz., traukulių) rizika, žr. 4.3 skyrių.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Alprazolamas	1, vienkartinė dozė	200 kas 12h, 2 dienas 500 kas 12h, 10 dienų	↑2,5 karto ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Alprazolamo metabolizmas slopinamas po ritonaviro panaudojimo. Pavartojus ritonavirą 10 dienų, nebuvo stebima jokio ritonaviro slopinančio poveikio. Kelias pirmąsias dienas skiriant alprazolamą kartu su ritonaviru, dozuojant jį, kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, arba kaip farmakokinetikos sustiprintoją, skirti reikia atsargiai, kol pradės veikti alprazolamo metabolizmo indukcija.			
Buspironas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti buspirono koncentracija plazmoje. Skiriant buspironą kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Miegą veikiantys vaistiniai preparatai				
Zolpidemas	5	200, 4 dozės	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidemą ir ritonavirą galima skirti kartu, atidžiai stebint, ar nepasireiškia per stiprus raminantis poveikis.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Rūkymo nutraukimą lengvinantys vaistiniai preparatai				
Bupropionas	150	100 kas 12 val.	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 kas 12 val.	↓ 66%	↓ 62%
Pirmiausia bupropionas metabolizuojamas CYP2B6. Kartu su bupropionu vartojant kartotinas ritonaviro dozes, gali sumažėti bupropiono koncentracija. Manoma, kad tai atsitinka dėl bupropiono metabolizmo indukcijos. Tačiau, nustatyta, kad ritonaviras <i>in vitro</i> slopina CYP2B6, todėl negalima viršyti rekomenduojamos bupropiono dozės. Priešingai tiems atvejams, kai ritonaviro vartojama ilgai, trumpalaikis mažų ritonaviro dozių (200 mg du kartus per parą 2 dienas) vartojimas nesukėlė reikšmingos sąveikos su bupropionu, tai rodo, kad bupropiono koncentracija gali pradėti mažėti praėjus keletui dienų po to, kai kartu pradėta vartoti ritonaviro.				
Steroidai				
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas	Buvo stebimas sisteminis kortikosteroidų veikimas, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą (anksčiau minėto tyrimo metu buvo pastebėta, kad kortizolio koncentracija plazmoje sumažėjo 86%), kuris pasireiškė pacientams, gydomiems ritonaviru ir inhaliuojamuoju arba intranazaliniu flutikazono propionatu; panašus poveikis taip pat pasireiškia, skiriant kitų kortikosteroidų, metabolizuojamų per CYP3A, pvz., budezonido ir triamcinolono. Todėl ritonavirą (dozuojant kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą) vartoti kartu su šiais gliukokortikoidais nerekomenduojama, nebent laukiama gydymo nauda yra didesnė, negu sisteminio kortikosteroidų poveikio kelianti rizika (žr. 4.4 skyrių). Gliukokortikoidų dozę reikia mažinti nuolatos atidžiai stebint vietinį ir sisteminį kortikosteroidų poveikį arba pereinant prie kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A substratas (pvz., beklometazonas). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą, gali prireikti palaipsniui ilgesnį laiką mažinti dozę.			

Ritonaviro poveikis kartu skiriamiems ne antiretrovirusiniams vaistiniams preparatams				
Kartu skiriamas vaistinis preparatas	Kartu skiriamo vaistinio preparato dozė (mg)	NORVIR dozė (mg)	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui AUC	Poveikis kartu skiriamam vaistiniam preparatui C _{max}
Deksametazonas	Dozuojant ritonavirą, kaip farmakokinetikos sustiprintoją arba kaip prieš retrovirusus veikiantį vaistinį preparatą, slopinamas CYP3A ir todėl gali padidėti deksametazono koncentracija plazmoje. Skiriant deksametazoną kartu su ritonaviru, rekomenduojama nuolat atidžiai stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius.			
Prednizolonas	20	200 kas 12h	↑ 28%	↑ 9%
Skiriant prednizoloną ir ritonavirą kartu, rekomenduojama atidžiai nuolat stebėti terapinį efektą ir nepageidaujamus reiškinius. Skiriant ritonavirą 4 ir 14 dienų, metabolito prednizolono AUC padidėjo atitinkamai 37 ir 28%.				
Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija				
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino. Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – angl. <i>Thyroid-stimulating hormone</i>) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.			
NN: nenustatyta.				
1. Remiamasi lygiagrečių grupių palyginimais.				
2. Sulfametoksazolas buvo skiriamas kartu su trimetoprimu.				

Skiriant ritonavirą kartu su dizopirמידu, meksiletinu arba nefazodonu, buvo stebėtas poveikis širdžiai ir nervų sistemai. Negalima atmesti vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos galimybes.

Be aukščiau paminėtų sąveikos rūšių, reikia įvertinti faktą, kad ritonaviras gerai susijungia su baltymais, todėl dėl baltymų prisijungimo kitimo arba kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikio gali sustiprėti gydymasis ir toksinis efektas.

Kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus PCS taip pat yra svarbios informacijos apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką, kai ritonaviras vartojamas, kaip farmakokinetinis sustiprintojas.

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai

Protonų siurblio inhibitoriai ir H₂-receptorių antagonistai (pvz., omeprazolas ar ranitidinas) gali mažinti kartu vartojamų proteazių inhibitorių koncentraciją. Tikslesnės informacijos, kokią įtaką daro kartu vartojami rūgštingumą mažinantys preparatai, žiūrėti kartu vartojamo proteazių inhibitoriaus PCS. Proteazių inhibitorių, kurių farmakokinetika sustiprinta ritonaviru (lopinaviras / ritonaviras, atazanaviras), sąveikos tyrimų rezultatai rodo, kad kartu vartojamas omeprazolas ar ranitidinas reikšmingai nekeičia ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, efektyvumo, nepaisant šiokių tokių ekspozicijos pokyčių (maždaug 6 - 18%).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Didelis skaičius nėščių moterų (> 6100 gyvų gimusių kūdikių atvejų) vartojo ritonavirą nėštumo metu; iš jų 2800 gyvų gimusių kūdikių atvejais vaistinio preparato buvo vartojama pirmaisiais trimis nėštumo mėnesiais. Dauguma šių atvejų ritonaviro buvo vartojama derinyje su kitais vaistiniais preparatais ir mažesnėmis dozėmis už gydomąsias, siekiant pagerinti kitų PI farmakokinetiką. Yra duomenų rodančių, kad apsigimimų dažnis nėra padidėjęs, lyginant su bendrojoje populiacijoje stebimu apsigimimų dažniu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Norvir gali būti vartojamas nėštumo metu, jei reikalinga klinikinio atžvilgiu.

Vartojant kartu, tarp ritonaviro ir geriamųjų kontraceptikų (GK) pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą.

Žindymas

Ribotai paskelbti duomenys teigia, kad ritonaviro patenka į žmogaus pieną.

Informacijos apie ritonaviro poveikį žindomam kūdikiui ar apie vaistinio preparato poveikį pieno gamybai nėra. Dėl galimo (1) ŽIV perdavimo (kai kūdikiai nėra užsikrėtę ŽIV), (2) viruso atsparumo išsivystymo (kūdikiams, užkrėstiems ŽIV) ir (3) dėl sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui ŽIV infekuota moteris, vartojanti Norvir, neturėtų žindyti kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais neparodė jokio žalingo ritonaviro poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Žinomas nepageidaujamas poveikis yra galvos svaigimas, todėl to reikia nepamiršti vairuojant ar valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Su ritonaviru susijęs nepageidaujamas poveikis, skiriant jį kaip farmakokinetinį sustiprintoją, priklauso nuo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus. Informaciją apie nepageidaujamas reakcijas skaitykite atitinkamo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Dažniausios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos vien ritonavirą arba ritonavirą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais vartojantiems pacientams buvo virškinimo trakto sutrikimai (įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, pilvo [viršutinės ir apatinės dalies] skausmą), nervų sistemos sutrikimai (įskaitant paresteziją ir burnos paresteziją) bei nuovargis arba astenija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Buvo stebėti tokie nepageidaujami reiškiniai, nuo lengvo iki sunkaus laipsnio, galimai ar tikėtina susiję su ritonaviru. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Apie nežinomo dažnio nepageidaujamus reiškinius informacija buvo gauta, vaistiniam preparatui patekus į rinką.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką		
Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs neutrofilų skaičius, padidėjęs eozinofilų skaičius, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs neutrofilų skaičius
	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir veido edemą
	Retas	Anafilaksija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, podagra, edema ir periferinė edema, dehidracija (paprastai susijusi su virškinimo trakto simptomais)
	Nedažnas	Cukrinis diabetas
	Retas	Hiperglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Disgeuzija, burnos ir periferinė parestezija, galvos skausmas, svaigulys, periferinė neuropatija
	Dažnas	Nemiga, nerimas sumišimas, dėmesio sutrikimas, sinkopė, traukuliai
Akies sutrikimai	Dažnas	Neryškus matymas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija, hipotenzija, įskaitant ortostatinę hipotenziją, galūnių šaltumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Faringitas, burnos ir ryklės skausmas, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pykinimas, viduriavimas (įskaitant sunkų su elektrolitų pusiausvyros sutrikimu), vėmimas, dispepsija
	Dažnas	Anoreksija, vidurių pūtimas, burnos opa, kraujavimas iš virškinimo trakto, gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Dažnas	Hepatitas (įskaitant AST, ALT, GGT koncentracijos padidėjimą), bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (įskaitant geltą)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas Dažnas Retas	Niežulys, bėrimas (įskaitant eritematozinį ir makulopapulinį) Aknė <i>Stevens – Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas Dažnas	Sąnarių ir nugaros skausmas Miozitas, rabdomiolizė, raumenų skausmas, miopatija/KFK koncentracijos padidėjimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnas	Padažnėjęs šlapinimasis, inkstų funkcijos sutrikimas (pvz., oligurija, kreatinino koncentracijos padidėjimas)
	Nedažnas Dažnis nežinomas	Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas Nefrolitiazė
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnas	Menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas Dažnas	Nuovargis, įskaitant asteniją, paraudimas, karščio pojūtis Karščiavimas, svorio netekimas
Tyrimai	Dažnas Nedažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas, sumažėjęs laisvo tiroksino ir bendras jo kiekis Gliukozės kiekio padidėjimas, magnio kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, vartojusiems vieną ritonavirą ar jo derinį su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pasireiškė daugiau kaip penkis kartus didesnis negu viršutinė normos riba kepenų transaminazių aktyvumas, hepatitas ir gelta.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose skiriasi, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, gydomiems ritonaviru, taip pat tiems, kuriems buvo hipertrigliceridemija, stebėtas pankreatitas. Pasitaikė ir mirties atvejų. Pacientams, kurių ŽIV liga įsisenėjusi, yra padidėjusio trigliceridų kiekio ir pankreatito rizika (žr. 4.4 skyrių).

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Norvir saugumo profilis 2-jų metų ir vyresniems vaikams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Trumpalaikio ritonaviro perdozavimo žmonėms patirtis ribota. Vienas pacientas klinikinių tyrimų metu vartojo 1 500 mg ritonaviro per parą dvi dienas. Jam pasireiškė parestezija, kuri išnyko sumažinus dozę. Pranešta apie inkstų nepakankamumo su eozinofilija atvejį.

Gyvūnams (pelėms ir žiurkėms) stebėti šie toksiškumo požymiai: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, dusulys ir tremoras.

Gydymas

Perdozavus ritonaviro specifinio priešnuodžio nėra. Gydant ritonaviro perdozavimą reikia taikyti bendras priemones, stebėti paciento gyvybines funkcijas ir klinikinę būklę. Kadangi vaistinis preparatas yra tirpus ir gali pasišalinti per žarnyną, perdozavus rekomenduojama plauti skrandį ir skirti aktyvintos anglies. Ritonaviras yra stipriai metabolizuojamas kepenyse ir stipriai jungiasi su baltymais, todėl vargu, ar dializė būtų naudinga šalinant vaistinį preparatą iš organizmo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemškai vartojami priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas: J05A E03

Ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, veikimas pagrįstas ritonaviro stipriu slopinamuoju poveikiu per CYP3A reguliuojamam metabolizmui. Sustiprinimo laipsnis susijęs su tuo, koku keliu vyksta kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmas ir nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus poveikio ritonaviro metabolizmui. Didžiausias kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmo slopinimo laipsnis dažniausiai pasiekiamas, skiriant ritonavirą nuo 100 mg iki 200 mg per parą, jis priklauso nuo kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus.

Ritonaviras yra peptidomimetinis ŽIV-1 ir ŽIV-2 aspartilproteazės inhibitorius, veiksmingas geriant. Dėl ŽIV proteazės slopinimo sutrinka fermento gebėjimas apdoroti *gag-pol* poliproteino pirmtaką. Tai skatina susidaryti morfologiškai nebrandžių ŽIV dalelių, kurios negali inicijuoti naujo infekcijos ciklo. Ritonavirui būdingas selektyvus afinitetas ŽIV proteazei ir jis mažai slopina žmogaus aspartilproteazės.

Papildomą informaciją apie ritonaviro poveikį kartu skiriamo proteazių inhibitoriaus metabolizmui skaitykite 4.5 skyriuje ir atitinkamo kartu skiriamo proteazės inhibitoriaus PCS.

Pokyčiai elektrokardiogramoje

Randomizuoto, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 45 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95% viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 5,5 (7,6), kai buvo

vartojama 400 mg ritonaviro du kartus per parą. 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 karto didesnė ritonaviro koncentracija, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant po 600 mg du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo ≥ 60 msek, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai klinikai reikšmingą 500 msek ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,0 msek iki 24,0 msek per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 252 msek, antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

Atsparumas

Ritonavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo atrinkti *in vitro* ir gauti iš pacientų, kurie buvo gydomi terapinėmis ritonaviro dozėmis.

Ritonaviro aktyvumo prieš retrovirusus sumažėjimas pirmiausia siejamas su proteazių mutacijomis V82A/F/T/S ir I84V. Kitų mutacijų atsiradimas proteazės gene (įskaitant 20, 33, 36, 46, 54, 71 ir 90 pozicijas) taip pat gali prisidėti prie ritonaviro atsparumo. Apskritai, atsiradus su ritonaviro atsparumu susijusių mutacijų, galimybė pasirinkti kitą PI gali sumažėti dėl kryžminio atsparumo. Patariama skaityti kitų proteazių inhibitorių PCS pateikiamą specifinę ar nuolat atnaujinamą oficialią informaciją apie proteazių mutacijas, susijusias su susilpnėjusiu atsaku šiems vaistams.

Klinikiniai farmakodinamikos duomenys

Ritonaviras iš pradžių buvo sukurtas ir patvirtintas kaip atskiras antiretrovirusinis vaistinis preparatas, kurio maksimali paros dozė yra 1 200 mg. Dabartinės gydymo gairės rekomenduoja ritonavirą naudoti kaip kitų proteazės inhibitorių farmakokinetinį sustiprintoją mažesnėmis paros dozėmis, dažniausiai 100–200 mg per parą. Kartu skiriamų proteazės inhibitorių PCS aprašo klinikinę ritonaviro, kaip farmakokinetinio sustiprintojo, plėtrą.

Vaikų populiacija

Atviro ŽIV infekuotų, be klinikinių požymių vaikų tyrimo metu nustatytas statistiškai patikimas RNR kiekio skirtumas ($p = 0,03$), trigubos (ritonaviro, zidovudino ir lamivudino) gydymo schemos naudai po 48 gydymo savaičių.

Tyrimo, užbaigto 2003 metais, metu 50-čiai ŽIV-1 infekuotų, proteazių inhibitoriais ir lamivudinu anksčiau negydytų vaikų, kurių amžius buvo nuo 4 savaičių iki 2 metų, buvo skiriama po 350 arba 450 mg/m² ritonaviro kas 12 valandų, kartu su 160 mg/m² zidovudino kas 8 valandas ir 4 mg/kg lamivudino kas 12 valandų. Ketinimo gydyti (angl. *Intent to treat*) analizėse 72% ir 36% pacientų buvo gautas plazmos ŽIV-1 RNR sumažėjimas ≤ 400 kopijų/ml, atitinkamai 16 ir 104 savaitę. Atsakas buvo panašus skiriant abu gydymo būdus ir skirtingose pacientų amžiaus grupėse.

2000 metais užbaigtas tyrimas, kuriame tirti 76 ŽIV-1 infekuoti vaikai, kurių amžius nuo 6 mėnesių iki 12 metų, kurie buvo iki tol negydyti proteazių inhibitoriais, lamivudinu ir / ar stavudinu, jiems skirtas ritonaviras 350 ar 450 mg/m² kas 12 valandų kartu su lamivudinu ir stavudinu. Ketinimo gydyti analizių metu buvo matoma, kad 50% ir 57% iš pacientų, kurie gavo 350 ir 450 mg/m² dozes atitinkamai, pasiekė ŽIV-1 RNR sumažėjimą iki ≤ 400 kopijų/ml 48 savaitę.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Parenterinės ritonaviro formos nėra, todėl nėra nustatytas absorbcijos dydis ir absoliutus biologinis prieinamumas. Ritonaviro farmakokinetika, skiriant vaistinį preparatą daugelio dozių režimu, buvo tirama su pavalgiusiais ŽIV-infekuotais savanoriais. Dozuojant daug kartų, ritonaviro akumuliacija

būna šiek tiek mažesnė, nei tikėtasi paskyrus vienkartinę dozę, dėl to, kad menamas klirensas (Cl/F) padidėjimas priklauso nuo laiko ir dozės. Ritonaviro koncentracijos kurį laiką didėjo, galimai dėl fermentų indukcijos, bet po dviejų savaičių stabilizavosi. Didinant dozę, maksimalios koncentracijos susidarymo laikas (T_{max}) išliko pastovus - maždaug 4 valandos. Inkstų klirensas reikšmės vidurkis buvo mažesnis už 0,1 l/h, visame dozavimo diapazone jis išliko santykinai pastovus.

Toliau esančioje lentelėje pateikti farmakokinetiniai rodmenys, gauti taikant skirtingas dozavimo schemas skiriant vien ritonaviro. Ritonaviro koncentracija plazmoje su maistu išgėrus 100 mg tabletę kaip vienkartinę dozę yra tokia pati, kaip ir išgėrus 100 mg minkštąją kapsulę.

Ritonaviro dozavimo režimas

	100 mg vieną kartą per parą	100 mg du kartus per parą ¹	200 mg vieną kartą per parą	200 mg du kartus per parą
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
$C_{tiesioginis}$ (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC_{12} arba AUC_{24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2

¹ Dydžiai pateikti kaip geometrinės reikšmės. Pastaba: ritonaviro dozė visais pateiktais atvejais buvo skiriama po valgio.

Farmakokinetinė sąveika tarp ritonaviro ir indinaviro buvo vertinama 5 sveikų suaugusiųjų savanorių grupėse randomizuotame, kelių dozių, atvirame tyrime. Esant pusiausvyrinei koncentracijai ritonaviras padidino indinaviro koncentraciją plazmoje, plotas po kreive (AUC) padidėjo iki 475 %, o didžiausia koncentracija (C_{max}) padidėjo iki 110 %.

Tyrime, kurio metu buvo vertinama ritonaviro ir sakvinaviro farmakokinetinė sąveika, 6 sveikų savanorių grupėse, dalyvavusiose vienos dozės kryžminiame tyrime, kartu vartojant ritonavirą ir sakvinavirą, sakvinaviro AUC padidėjo > 50 kartų, o C_{max} padidėjo 22 kartus.

Maisto įtaka absorbcijai vaistinių preparatų vartojant per burną

Maistas šiek tiek mažina Norvir tabletės bioprieinamumą. Pavartojus vienkartinę 100 mg Norvir tabletę kartu su vidutine maisto porcija (857 kcal, 31% kalorijų iš riebalų) ar su riebiu maistu (907 kcal, 52% kalorijų iš riebalų), vidutiniškai 20-23% sumažėjo ritonaviro AUC ir C_{max} .

Pasiskirstymas

Tariamasis ritonaviro pasiskirstymo tūris (V_B/F) yra maždaug 20-40 l po vienkartinės 600 mg dozės. Nustatyta, kad maždaug 98-99% ritonaviro jungiasi su žmogaus plazmos baltymais, jungimasis su plazmos baltymais yra pastovus, kai koncentracija 1,0-100 µg/ml. Ritonaviras jungiasi maždaug vienodu afinitetu su žmogaus alfa₁-rūgščių glikoproteinu (ARG) ir žmogaus serumo albuminu (ŽSA).

¹⁴C-žymėtojo ritonaviro pasiskirstymo žiurkių audiniuose tyrimai parodė, kad didžiausia ritonaviro koncentracija susidaro kepenyse, antinksčiuose, kasoje, inkstuose ir skydliaukėje. Žiurkių limfmazgių audinio ir plazmos koncentracijų santykis – maždaug 1. Tai rodo, kad ritonaviras pasiskirsto limfiniame audinyje. Labai mažai ritonaviro prasiskverbia į smegenis.

Biotransformacija

Nustatyta, kad ritonavirą stipriai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, pirmiausia izofermentas CYP3A ir mažiau – CYP3D6. Tyrimai su gyvūnais ir eksperimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad daugiausia ritonaviro metabolizuojama oksidacijos būdu. Žmogaus organizme nustatyti keturi ritonaviro metabolitai. Pagrindiniam izopropiltiazolo oksidacijos

metabolitui (M-2) būdingas priešvirusinis aktyvumas, panašus į pirminio vaistinio preparato. Tačiau M-2 metabolito AUC sudaro maždaug 3% pirminio vaistinio preparato AUC.

Mažos ritonaviro dozės ryškiai veikia kitų proteazių inhibitorių (ir kitų medžiagų, metabolizuojamų per CYP3A4) farmakokinetiką, o kiti proteazių inhibitoriai gali veikti ritonaviro farmakokinetiką (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Tyrimai su žmonėmis su radioaktyviuoju žymėtuojamu ritonaviru parodė, kad daugiausia ritonaviro pašalinama per kepenų ir tulžies sistemą; maždaug 86% radioaktyviojo žymens išsiskiria su išmatomis. Manoma, kad dalį šio kiekio sudaro neabsorbuotas ritonaviras. Šių tyrimų metu nustatyta, kad išsiskyrimas per inkstus nėra pagrindinis ritonaviro pašalinimo būdas. Tą patį rodo ir tyrimų su gyvūnais duomenys.

Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų vyrų ir moterų AUC ar C_{max} skirtumų nepastebėta. Ritonaviro farmakokinetikos rodikliai nebuvo statistiškai patikimai susiję su kūno svoriu ir idealiu kūno svoriu. Ritonaviro ekspozicija plazmoje 50-70 metų amžiaus pacientams, skiriant 100 mg dozes kartu su lopinaviru arba didesnes dozes be kitų proteazių inhibitorių, yra panaši, kaip ir skiriant stebėtiems jaunesnio amžiaus suaugusiems žmonėms.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija

Po kartotinių ritonaviro dozių suaugusiems savanoriams (po 500 mg du kartus per parą) ir asmenims, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A ir B klasės, po 400 mg du kartus per parą), ritonaviro ekspozicija, normalizavus dozę, žymiai nesiskyrė.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ritonaviro farmakokinetikos parametrų tyrimai su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo atliekami. Tačiau, kadangi ritonaviro klirensas per inkstus yra nereikšmingas, bendrojo ritonaviro klirenso sumažėjimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra tikėtinas.

Vaikai

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, vyresnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 250 mg/m² du kartus per parą iki 400 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Vaikams, vartojusiems ritonavirą po 350-400 mg/m² du kartus per parą jo koncentracija buvo panaši kaip ir suaugusiems, vartojusiems vaistinį preparatą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirensas (CL/F/m²) vaikams, vyresniems kaip 2 metai, buvo apytiksliai 1,5 – 1,7 karto greitesnis, negu suaugusiems.

Tirti ŽIV infekuotų vaikų, jaunesnių kaip 2 metų, vartojusių dozes nuo 350 iki 450 mg/m² du kartus per parą pastovios koncentracijos ritonaviro farmakokinetikos parametrai. Ritonaviro koncentracija šiame tyrime buvo skirtinga ir kiek mažesnė už suaugusiųjų, vartojusių vaistinį preparatą po 600 mg (maždaug 330 mg/m²) du kartus per parą. Skirtingų dozių grupėse geriamojo ritonaviro klirenso (CL/F/m²) reikšmės mažėjo su amžiumi, vidutinė reikšmė vaikams, jaunesniems kaip 3 mėnesiai, buvo lygi 9,0 l/h/m², vaikams nuo 3 iki 6 mėnesių – 7,8 l/h/m², o vaikams nuo 6 iki 24 mėnesių amžiaus – 4,4 l/h/m².

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai, kuriuose pasireiškė toksinis poveikis, buvo kepenys, tinklainė, skydliaukė ir inkstai. Pakitimai kepenyse pasireiškė hepatoceliuliniuose, biliariniuose ir fagocitiniuose elementuose bei kartu buvo padidėję kepenų fermentų rodikliai. Tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) hiperplazija ir tinklainės degeneracija stebėta visų ritonaviro poveikio graužikams tyrimų metu, bet šių pokyčių nebuvo šunims. Ultrastruktūriniai radiniai leidžia manyti, kad šie tinklainės pokyčiai gali būti antriniai dėl fosfolipidozės. Tačiau klinikiniai tyrimai nenustatė jokių vaistinių preparatų sukeltų žmogaus akies

pokyčių. Visi skydliaukės pokyčiai išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Klinikinių žmonių tyrimų metu nestebėta kliniškai reikšmingų skydliaukės funkcijos tyrimų pokyčių. Inkstų pokyčių, pasireiškusių kanalėlių degeneracija, lėtiniu uždegimu ir proteinurija, stebėta žiurkėms ir, manoma, kad jie yra susiję su rūšiai specifinėmis spontaninėmis ligomis. Be to, klinikinių tyrimų metu nenustatyta kliniškai reikšmingų inkstų sutrikimų.

Toksinis poveikis žiurkių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, vėluojantis kaulėjimas ir vidaus organų pokyčiai, tarp jų ir vėluojantis sėklidžių nusileidimas) dažniausiai pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė. Toksinis poveikis triušių raidai (embrionų letališkumas, sumažėjęs atsivestų jauniklių skaičius ir sumažėjęs vaisių svoris) pasireiškė tada, kai patelei buvo duodama toksinė dozė.

Ritonaviras nebuvo mutageniškas ar klastogeniškas atliekant eilę tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos tyrimą, taikant *S. typhimurium* ir *E. coli*, pelių limfomos modelį, pelių mikrobranduolių testą ir žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos analizę.

Ilgalaikiai pelių ir žiurkių ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai parodė jo tumorogeninį poveikį, specifiską šioms rūšims, tačiau, manoma, nereikšmingą žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletė

Kopovidonas

Sorbitano lauratas

Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis

Hidroksipropilceliuliozė

Talkas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Norvir tabletės yra tiekiamos balto didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose, uždarytais polipropileno dangteliais.

Norvir plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos trijų dydžių pakuotėmis:

- Pakuotėje, kurioje yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 tablečių;
- Pakuotėje, kurioje yra 1 buteliukas, kuriame yra 60 tablečių;
- Sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 90 tablečių (3 buteliukai po 30 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

EU/1/96/016/005-007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. rugpjūčio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Plèvele dengtos tabletės ir milteliai geriamajai suspensijai

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

Milteliai geriamajai suspensijai

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

arba

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

Vaistinio preparato pakuotės lapelyje turi būti nurodyta gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

NORVIR MILTELIAI GERIAMAJAI SUSPENSIJAI – Dėžutė, kurioje yra 30 paketėlių, kurių kiekviename yra 100 mg ritonaviro

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Norvir 100 mg milteliai geriamajai suspensijai
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 paketėlių miltelių geriamajai suspensijai
Dėžutėje taip pat yra 1 maišymo taurelė ir 2 dozavimo švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/96/016/009

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Norvir 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**NORVIR MILTELIAI GERIAMAJAI SUSPENSIJAI – Paketėlio etiketės tekstas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Norvir 100 mg milteliai geriamajai suspensijai
ritonavirum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

NORVIR PLĖVELE DENGTOŠ TABLETĖS – Kartoninė dėžutė su mėlynąja dėžute

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Norvir tabletes reikia gerti valgio metu.
Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vaikų sunkiai atidaromas uždoris.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Norvir 100 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**NORVIR PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – Tekstas ant buteliuko etiketės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

NORVIR PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS – Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30) su mėlynąja dėžute

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai po 30)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Norvir tabletes reikia gerti valgio metu.
Tabletę reikia nuryti visą, negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vaikų sunkiai atidaromas uždoris.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/96/016/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Norvir 100 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**NORVIR PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ TEKSTAS ANT BUTELIUKO ETIKETĖS –
3 BUTELIUKAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės
ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/96/016/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Norvir 100 mg milteliai geriamajai suspensijai ritonaviras (*ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Norvir ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir
3. Kaip vartoti Norvir
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Norvir
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Norvir ir kam jis vartojamas

Norvir sudėtyje yra veikliosios medžiagos ritonaviro. Norvir yra proteazės inhibitorius, skiriamas kartu su kitais prieš ŽIV veikiančiais vaistais (antiretrovirusiniais vaistais) kaip vaistų sustiprintojas (farmakokinetinis sustiprintojas), kad padėtų suvaldyti ŽIV infekciją. Norvir kaip sustiprintojas tiesiogiai negydo ŽIV, bet padidina kitų proteazės inhibitorių kiekį kraujyje ir pagerina jų poveikį ŽIV infekcijai kontroliuoti.

Jūsų gydytojas su Jumis aptars, koks vaistų derinys Jums geriausias.

Norvir skiriamas vaikams nuo 2 metų ir vyresniems, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir

Norvir vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Norvir medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.
- Jeigu dabar vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - astemizolą ar terfenadiną (dažnai vartojamus alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
 - amjodaroną, bepridilį, dronedaroną, enkainidą, flekainidą, propafenoną, chinidiną (vartojamus nereguliariam širdies plakimui gydyti);
 - dihidroergotaminą, ergotaminą (vartojamus migrenai gydyti);
 - ergonoviną, metilergonoviną (naudojamus po gimdymo ar nėštumo nutraukimo atsiradusio stipraus kraujavimo stabdymui);
 - klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, triazolamą arba geriamąjį (vartojamą per burną) midazolamą (vartojamus miegui gerinti ir (ar) nerimui sumažinti);
 - klozapiną, pimozidą (vartojamus nenormalių minčių ar pojūčių gydymui);
 - kvetiapiną (šizofrenijai, bipoliniu sutrikimu ir didžiajai depresijai gydyti);

- lurazidoną (depresijai gydyti);
- ranolaziną (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- petidina, propoksifena (vartojamus skausmui malšinti);
- cisapridą (vartojamą kai kuriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- simvastatiną, lovastatiną (naudojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- neratinibą (vartojamą krūties vėžiui gydyti);
- lomitapidą (naudojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- alfuzoziną (naudojamą padidėjusios prostatos gydymui);
- fuzidino rūgštį (naudojamą bakterinėms infekcijoms gydyti);
- sildenafilį, jei sergate plaučių liga, vadinama plaučių arterine hipertenzija, dėl ko pasidaro sunku kvėpuoti. Šia liga nesergantys pacientai gali vartoti sildenafilį impotencijos (erekcijos sutrikimų) gydymui stebimi gydytojo (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Norvir**“);
- avanafilį ar vardenafilį (vartojamą erekcijos sutrikimams gydyti);
- kolchiciną (vartojamą podagrai gydyti), jei Jums yra inkstų ir (ar) kepenų sutrikimų (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Norvir**“);
- preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nes tai gali bloginti Norvir veikimą. Jonažolė yra dažnai vartojama žoliniuose preparatuose, ir Jūs ją galite įsigyti patys.

Jeigu dabar vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo, kokį kitą vaistą galima būtų vartoti, kol gydėtės Norvir.

Taip pat skyriuje „Kiti vaistai ir Norvir“ perskaitykite vaistų sąrašą, kad sužinotumėte, kokius kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Norvir.

Svarbi informacija

- Jei Norvir vartojamas kartu su kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, svarbu atidžiai perskaityti su šiais vaistais pateiktą pakuotės lapelį. Šiuose pakuotės lapeliuose gali būti papildomos informacijos apie tai, kada Norvir vartoti negalima. Jeigu kiltų klausimų apie Norvir (ritonavirą) ar kitus Jums paskirtus vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Norvir neišgydo ŽIV infekcijos arba AIDS.
- Norvir vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV infekcija ar AIDS. Todėl svarbu, kad Norvir vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote:

- Jeigu sirgote **kepenų liga**.
- **Hepatitu B ar C** ir gydėtės keliais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, nes dėl poveikio kepenims yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių atsiradimo rizika. Gali prireikti reguliariai tirti kraują, kad būtų galima įvertinti, ar kepenų funkcija normali.
- **Hemofilija**, kadangi gauta pranešimų apie tai, kad pacientams, sergantiems hemofilija, vartojantiems šio tipo vaistų (proteazių inhibitorių), sustiprėjo kraujavimas. Šios komplikacijos priežastis nežinoma. Norint sustabdyti kraujavimą, gali tekti papildomai skirti kraujo krešėjimą skatinančių vaistų (VIII faktorių).
- **Erekcijos sutrikimais**, nes vaistiniai preparatai vartojami erekcijos sutrikimų gydymui gali sukelti hipotenziją ir pailgėjusią erekciją.
- **Diabetu**, kadangi gauta pranešimų, kad kai kuriems pacientams, vartojantiems proteazių inhibitorius, pasunkėjo ar pasireiškė diabetas (cukrinis diabetas).
- **Inkstų liga**, kadangi gydytojui gali prireikti peržiūrėti kitų Jūsų vartojamų vaistinių preparatų (tokių kaip proteazių inhibitorių) dozavimą.

Pasakykite gydytojui, jei pasireiškė:

- **Viduriavimas ar vėmimas**, kurie nepraeina (ilgai trunka), nes dėl to gali susilpnėti Jūsų geriamųjų vaistų veikimas.
- **Pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas**, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai. Kai kuriems pacientams, vartojantiems Norvir, gali atsirasti rimtų kasos problemų. Pasireiškus šiems požymiams, kuo greičiau praneškite gydytojui.
- **Infekcijos simptomai** – nedelsdami informuokite gydytoją. Kai kuriems progresuojančia ŽIV infekcija (AIDS) sergantiems pacientams pradėjus gydymą nuo ŽIV gali atsirasti buvusių infekcijų simptomų, net tuo atveju, jei apie jas nebuvo žinoma. Manoma, kad šie simptomai atsiranda pagerėjus organizmo imuninėms reakcijoms ir organizmas gali kovoti su šiomis infekcijomis. Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras ar hiperaktyvumas, nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Šnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai; pasireiškus šiems simptomams, pasakykite gydytojui, kadangi tai gali būti kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) požymiai. Kai kuriems kelis prieš retrovirusus veikiančius vaistus vartojantiems pacientams gali pasireikšti ši liga.
- **Raumenų skausmas, padidėjęs jautrumas ar silpnumas**, ypač vartojant derinius su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, pvz., proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (žr. 4 skyrių „**Galimas šalutinis poveikis**“).
- **Galvos sukimasis, galvos svaigimas, alpimo priepuoliai ar nenormalūs širdies dūžiai**. Kai kuriems pacientams, vartojantiems Norvir, gali atsirasti pakitimų elektrokardiogramoje (EKG). Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra širdies yda ar širdies laidumo sutrikimų.
- Jei turite kitų klausimų apie savo sveikatą, aptarkite tai su gydytoju, kai tik galėsite.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams Norvir vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Norvir

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Norvir. Šie vaistai išvardyti aukščiau, 2 skyriuje pavadinimu „**Norvir vartoti negalima**“. Toliau išvardyti tie vaistai, kuriuos galima vartoti tik tam tikromis aplinkybėmis.

Į šiuos perspėjimus reikia atsižvelgti, jei vartojate Norvir kaip kitų, kartu vartojamų, vaistų sustiprintoją (farmakokinetinį sustiprintoją).

Pasakykite gydytojui, jei vartojate kuriuos nors iš toliau išvardytų vaistų, kadangi tuo atveju reikia specialių atsargumo priemonių.

- **Sildenafilis ar tadalafilis** impotencijai (erekcijos sutrikimams) gydyti. Gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozę ir / ar vartojimo dažnį, kad būtų išvengta hipotenzijos ir pailgėjusios erekcijos. Negalima vartoti Norvir su sildenafiliu, jei Jums yra plautinės arterijos hipertenzija (taip pat žiūrėti 2 skyrių „**Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir**“). Pasakykite gydytojui, jei tadalafilį vartojate plaučių arterijos hipertenzijai gydyti.
- **Kolchicinas** (podagrai gydyti), nes Norvir gali padidinti šio vaisto kiekį kraujyje. Norvir ir kolchicino kartu nevartokite, jei sergate inkstų ir (ar) kepenų liga (taip pat žr. „**Norvir vartoti negalima**“ aukščiau).

- **Digoksinas** (vaistas širdžiai gydyti). Gydytojui gali tekti pakoreguoti digoksino dozę ir stebėti Jus tol, kol vartosite digoksiną ir Norvir, tam, kad būtų išvengta širdies sutrikimų.
- **Hormoniniai kontraceptiniai preparatai**, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, kadangi Norvir gali mažinti šių vaistų efektyvumą. Vietoje jų rekomenduojama naudoti prezervatyvą ar kitas nehormonines apsisaugojimo priemones. Taip pat gali pasireikšti nereguliarus kraujavimas iš gimdos, jei vartosite minėtų hormoninių kontraceptinių preparatų kartu su Norvir.
- **Atorvastatinas ar rozuvastatinas** (cholesterolio koncentracijai mažinti), kadangi Norvir gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje. Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti cholesterolio koncentraciją mažinančius vaistus kartu su Norvir (taip pat žr. „**Norvir vartoti negalima**“ aukščiau).
- **Steroidai** (pvz., deksametazonas, flutikazono propionatas, prednizolonas, triamcinolonas), kadangi Norvir gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje, o tai gali sukelti Kušingo sindromą (išsivysto suapvalėjęs veidas) ir sumažinti hormono kortizolio gamybą. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti steroidų dozę ar atidžiau Jus stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių.
- **Trazodonas** (vaistas depresijai gydyti), nes šį vaistą vartojant kartu su Norvir gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių, kaip pykinimas, svaigimas, žemas kraujospūdis ir alpimas.
- **Rifampicinas** (vartojamas tuberkuliozei gydyti), nes vartojant kartu su Norvir, gali pasireikšti sunkių kepenų pažeidimų.
- **Bozentanas, riociguatas** (naudojamas plaučių arterijos hipertenzijai gydyti), nes Norvir gali padidinti šio vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Yra kitų vaistų, kurių negalima maišyti su Norvir, nes vartojant kartu, gali sustiprėti arba susilpnėti jų poveikis. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas turi atlikti tam tikrus tyrimus, keisti dozę ar Jus reguliariai stebėti. Jeigu vartojate kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, taip pat žolinius preparatus, pasakykite gydytojui. Ypač svarbu pranešti, jei vartojate šių vaistų:

- amfetaminą arba amfetamino darinius;
- antibiotikų (pvz., eritromicino, klaritromicino, rifabutino);
- priešvėžinių vaistų (pvz., abemaciclibo, afatinibo, apalutamido, ceritinibo, enkorafenibo, dazatinibo, ibrutinibo, nilotinibo, venetoklakso, vinkristino, vinblastino);
- vaistų, vartojamų mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibo);
- antikoagulantų (pvz., dabigatrano eteksilato, edoksabano, rivaroksabano, vorapaksaro, varfarino);
- antidepresantų (pvz., amitriptilino, dezipramino, fluoksetino, imipramino, nefazadono, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono);
- priešgrybelinių preparatų (pvz., ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo);
- antihistamininių preparatų (pvz., loratidino, feksofenadino);
- prieš retrovirusus veikiančių vaistų, įskaitant ŽIV proteazių inhibitorius (atazanavirą, darunavirą, fosamprenavirą, indinavirą, nelfinavirą, tipranavirą), ne nukleozidinius atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) ir kitus (maraviroką, raltegravirą);
- vaistų tuberkuliozei gydyti (bedakvilino ir delamanido);
- prieš virusus veikiančių vaistų, vartojamų lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai suaugusiesiems gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą, simeprevirą);
- nerimą mažinančius vaistus, buspironą;
- vaistus astmai gydyti, teofiliną, salmeterolį;
- atovakvoną, vaistą tam tikro tipo plaučių uždegimui ir maliarijai gydyti;
- buprenorfiną, vaistą lėtiniam skausmui malšinti;
- bupropioną, vaistą, padedantį mesti rūkyti;
- priešepilepsinius vaistus (pvz., karbamazepiną, divalproeksą, lamotriginą, fenitoiną);
- vaistus širdžiai (pvz., dizopiramidą, meksiletiną ir kalcio kanalų blokatorius, pvz., amlodipiną, diltiazemą ir nifedipiną);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus (pvz., ciklosporiną, takrolimužą, everolimužą);
- levotiroksiną (naudojamas skydliaukės problemoms gydyti);

- morfiną ir į jį panašius vaistus, vartojamus stipriam skausmui malšinti (pvz., metadoną, fentanilį);
- tabletes miegui (pvz., alprazolamą, zolpidemą) ir taip pat injekcinį midazolamą;
- trankviliantus (pvz., haloperidolį, risperidoną, tioridaziną);
- kolchiciną podagrai gydyti.

Kai kurių vaistų vartoti kartu su Norvir negalima. Jie išvardyti anksčiau, 2 skyriuje **„Norvir vartoti negalima“**.

Norvir vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Yra daug informacijos apie ritonaviro (veiklioji Norvir medžiaga) vartojimą nėštumo metu. Dažniausiai nėščiosios vartojo ritonavirą kaip vaistų sustiprintoją (farmakokinetinį sustiprintoją), siekiant pagerinti kitų proteazių inhibitorių farmakokinetiką, praėjus trims pirmiems nėštumo mėnesiams. Nėra duomenų, kad Norvir didintų įgimtų sklaidos sutrikimų riziką, lyginant su bendrąja populiacija.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Norvir gali sukelti galvos svaigimą. Jei pasireiškė šie reiškiniai, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Norvir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Vartokite šį vaistą kasdien, vieną arba du kartus per parą su maistu.

Tikslioms 100-tų miligramų dozėms (100 arba 200 mg) supilkite visą kiekvieno paketėlio turinį ant minkšto maisto (obuolių tyrės ar vanilinio pudingo) arba sumaišykite su nedideliu kiekiu skysčio (vandens, šaltos kakavos ar pieno mišinio vaikams) ir visą gautą kiekį suvartokite.

Kai reikalingas mažesnis nei 100 mg kiekis ar tarpinė dozė tarp šimtų miligramų, reikia sumaišyti viso paketėlio turinį su skysčiu ir tada panaudojant geriamąjį dozavimo švirkštą dozuoti reikiamą kiekį mililitrais, kaip Jums liepė gydytojas.

Nurodymai, kaip vaistą vartoti per maitinimo vamzdelį pateikti skyriuje „Kaip vartoti tikslią Norvir miltelių geriamąją suspensiją, sumaišytą su skysčiu, dozė?“. **Vaistui maišyti naudokite vandenį** ir vartojant laikykitės maitinimo vamzdelio naudojimo instrukcijų.

Rekomenduojama Norvir dozė yra:

Norvir yra naudojamas tam tikrų kitų anti-ŽIV vaistų veikimo sustiprinimui. Įprastinė dozė, skiriama suaugusiems, yra 1 arba 2 paketėliai vieną arba du kartus per parą. Smulkiau aprašytas dozavimo

rekomendacijas, įskaitant ir vaikams skirtas rekomendacijas, skaitykite prieš ŽIV veikiančio vaisto, kartu su kuriuo vartojamas Norvir, pakuotės lapelyje.

Kokią dozę vartoti, patars gydytojas.

Norvir reikia vartoti kasdien, kad jis padėtų suvaldyti ŽIV, neatsižvelgiant į tai, kad jaučiatės geriau. Jei dėl šalutinio poveikio Norvir negalite vartoti taip kaip paskirta, iš karto pasakykite gydytojui. Esant viduriavimui, gydytojas gali nuspręsti dažniau Jus tikrinti.

Visada turėkite pakankamai Norvir. Kai keliaujate ar gulite ligoninėje, įsitikinkite, kad Norvir užteks, kol gausite naują pakuotę.

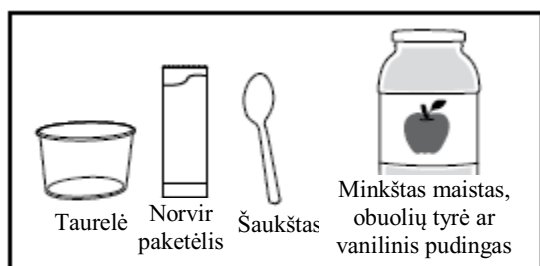
Norvir miltelių geriamajai suspensijai poskonis išlieka ilgai. Šį burnoje likusį poskonį galima sumažinti iškart po vaisto pavartojimo suvalgius žemės riešutų sviesto, riešutų ir šokolado kremo ar išgėrus juodųjų serbentų sirupo.

Vienu metu ruoškite tik 1 dozę naudodami reikiamą kiekį paketėlių. Sumaišę miltelius su maistu ar skysčiu, turite visą dozę suvartoti per 2 valandas.

Norvir negalima maišyti su niekuo kitu nepasitarus su gydytoju ar vaistininku.

Kaip vartoti tikslią Norvir miltelių geriamajai suspensijai (viso paketėlio), sumaišytą su maistu, dozę?

Laikykitės toliau pateiktų nurodymų:



1 paveikslėlis

1 žingsnis. Prieš maišant Norvir dozę, pasiruoškite toliau išvardytas priemones: (žr. 1 paveikslėlį).

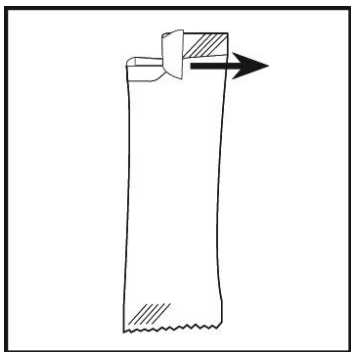
2 žingsnis. Pažiūrėkite recepte, kiek paketėlių Jums yra paskirta, arba paskambinkite gydytojui ar vaistininkui.



2 paveikslėlis

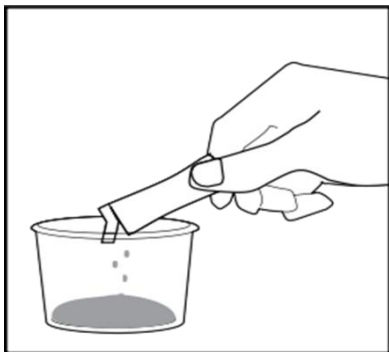
3 žingsnis. Prieš pirmą kartą naudodami maišymo taurelę, išplaukite taurelę šiltu vandeniu su indų plovikliu. Išskalaukite ir leiskite išdžiūti.

4 žingsnis. Įdėkite nedidelę porciją minkšto maisto (obuolių tyrės ar vanilinio pudingo) į taurelę (žr. 2 paveikslėlį).



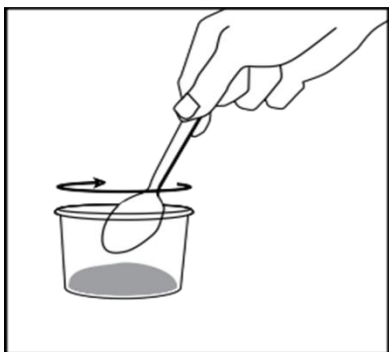
3 paveikslėlis

5 žingsnis. Atplėškite paketėlį (žr. 3 paveikslėlį).



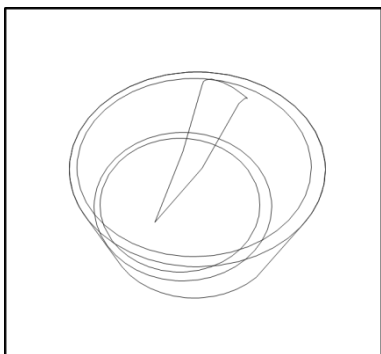
4 paveikslėlis

6 žingsnis. VISUS miltelius iš paketėlio supilkite ant maisto (žr. 4 paveikslėlį).



5 paveikslėlis

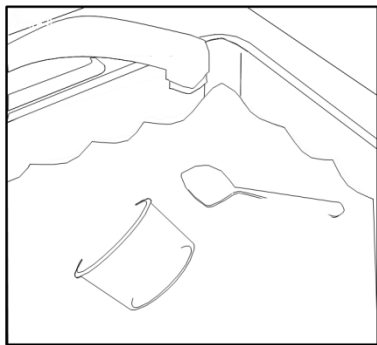
7 žingsnis. Gerai išmaišykite (žr. 5 paveikslėlį).



6 paveikslėlis

8 žingsnis. Duokite pacientui porciją.

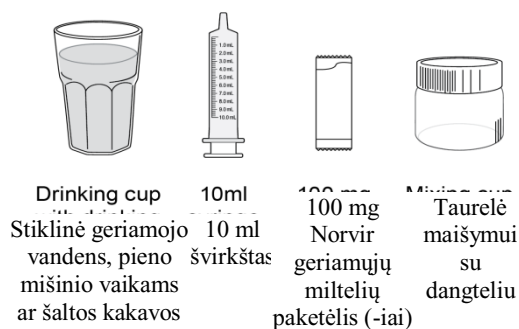
9 žingsnis. Reikia suvalgyti VISĄ porciją (žr. 6 paveikslėlį). Jeigu yra **miltelių likučių**, šaukštu dar pridėkite maisto ir duokite pacientui. *Reikia suvartoti per 2 valandas.*



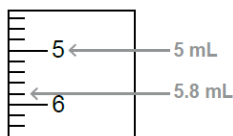
7 paveikslėlis

Kaip vartoti tikslią Norvir miltelių geriamajai suspensijai, sumaišytą su skysčiu, dozę?

Laikykitės toliau pateiktų nurodymų:



1 paveikslėlis



10 žingsnis. Tuščią paketėlį išmeskite į šiukšlių dėžę. Nuvalykite ir nusauskite paruošimo vietą. Iškart išplaukite šaukštą ir taurelę šiltame vandenyje su indų plovikliu (žr. 7 paveikslėlį). Išskalaukite ir leiskite išdžiūti.

Ko reikia

Prieš maišant Norvir dozę, pasiruoškite toliau išvardytas priemones, žr. 1 paveikslėlį.

Jums kiekvienai dozei gali reikėti daugiau nei 1 paketėlio. Perskaitykite paskyrimo etiketę ant dėžutės arba, jei abejojate, paskambinkite savo gydytojui ar vaistininkui. Jeigu Jums reikia daugiau nei 1 paketėlio, pakartokite visus žingsnius kiekvienam paketėliui.

Švirkšto naudojimas

Prieš pirmą kartą naudodami dozavimo švirkštą, išplaukite švirkštą šiltu vandeniu ir indų plovikliu. Išskalaukite ir leiskite išdžiūti.

Kaip suprasti skalę

- Kiekvienas mililitras (ml) pažymėtas skaičiumi ir ilga linija.
- Kiekvienas 0,2 ml pažymėtas trumpesne linija tarp skaičių.

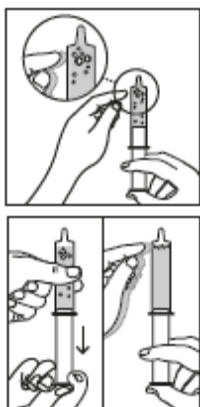
Kaskart prieš naudojant patikrinkite švirkštą

Reikia naudoti naują švirkštą, jei:

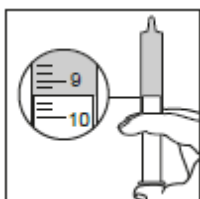
- negalite švirkšto išvalyti
- nebeperskaitote skalės
- negalite pajudinti stūmoklio
- švirkštas yra pažeistas ar nesandarus.



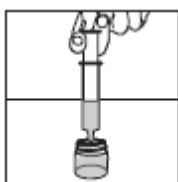
2 paveikslėlis



3 paveikslėlis



4 paveikslėlis



5 paveikslėlis



6 paveikslėlis

1 žingsnis. Pripildykite švirkštą

- Sustumkite stūmoklį iki galo.
- Įmerkite švirkšto galą į skystį.
- Lėtai traukite stūmoklį iki 10 ml žymos, esančios ant švirkšto (žr. 2 paveikslėlį).

2 žingsnis. Jei yra burbuliukų, suvarkite juos į švirkšto galą

- Laikykite švirkštą galu aukštyn.
- Kita ranka padaužykite švirkštą. Burbuliukai subėgs į viršų.
- Patraukite stūmoklį žemyn. Tik visai neištraukite stūmoklio.
- Dar padaužykite švirkštą. Tai padės susprogdinti burbuliukus. Įsitikinkite, kad visi burbuliukai yra švirkšto gale (žr. 3 paveikslėlį).

3 žingsnis. Atmatuokite skystį

- Laikykite švirkštą nukreiptą aukštyn.
- Lėtai spauskite stūmoklį, kol stūmoklio viršus bus ties 9,4 ml žyma – taip iš švirkšto bus pašalinti burbuliukai (žr. 4 paveikslėlį).

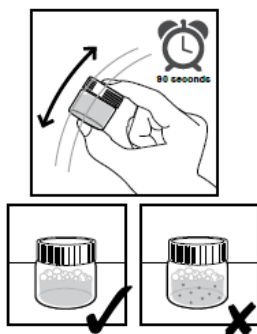
4 žingsnis. Ištuštinkite švirkštą

- Lėtai stumkite stūmoklį ir skystį iš švirkšto supilkite į maišymo taurelę (žr. 5 paveikslėlį).

5 žingsnis. Į taurelę supilkite miltelius

- Atplėškite paketėlį.
- Supilkite visus miltelius į maišymo taurelę.
- Patikrinkite, ar paketėlis tuščias.

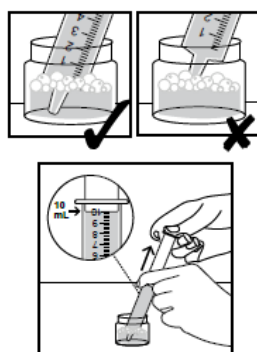
Pasistenkite, kad nė truputis miltelių neišblyrėtų šalia maišymo taurelės (žr. 6 paveikslėlį).



7 paveikslėlis

6 žingsnis. Sumaišykite miltelius ir skystį

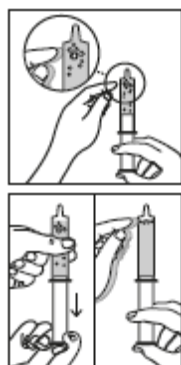
- Tvirtai užsukite dangtelį ir smarkiai kratykite maišymo taurelę bent 90 sekundžių, kol visi gumulėliai išnyks.
- Pažiūrėkite, ar nebėra gumulėlių, jei dar yra, kratykite tol, kol jie visi išnyks.
- Nieko tokio, jei skystis yra drumstas.
- Palikite skystį 10 minučių, kad išnyktų beveik visi burbuliukai.
- Nieko tokio, jei skysčio paviršiuje matysite keletą mažų burbuliukų (žr. 7 paveikslėlį).



8 paveikslėlis

7 žingsnis. Užpildykite švirkštą

- Sustumkite visą stūmoklį į švirkštą.
- Švirkšto galą įmerkite iki pat maišymo taurelės dugno.
- Lėtai traukite stūmoklį iki 10 ml žymos. Stenkitės į švirkštą nepritraukti burbuliukų (žr. 8 paveikslėlį).

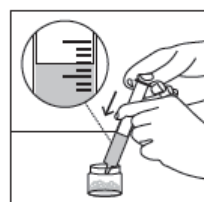


9 paveikslėlis

8 žingsnis. Pašalinkite burbuliukus

- Laikykite švirkštą galu aukštyn.
- Kita ranka padaužykite švirkštą. Burbuliukai subėgs į viršų.
- Patraukite stūmoklį žemyn. Tik visai neištraukite stūmoklio.
- Dar padaužykite švirkštą. Tai padės susprogdinti burbuliukus. Įsitinkinkite, kad visi burbuliukai yra švirkšto viršuje (žr. 9 paveikslėlį).
- Lėtai stumkite stūmoklį, kol ant švirkšto galo pamatysite nedidelį kiekį skysčio.
- Jei yra didelių oro burbulų, skystį iš švirkšto išpilkite atgal į maišymo taurelę ir vėl pakartokite viską nuo 7 žingsnio.

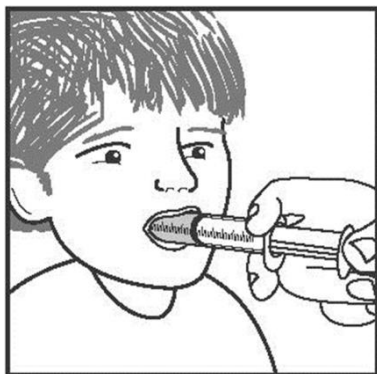
9 žingsnis. Atmatuokite dozę



10 paveikslėlis

- Perskaitykite paskyrimo etiketę, esančią ant dėžutės, kad sužinotumėte, kiek ml yra Jūsų dozė. Jeigu abejojate, paskambinkite savo gydytojui ar vaistininkui.
- Nukreipkite švirkštą į maišymo taurelę ir lėtai spauskite stūmoklį iki reikiamos dozės mililitrais (žr. 10 paveikslėlį).

c. Jeigu išstūmėte per daug skysčio, pakartokite žingsnius nuo 7 žingsnio. Pasistenkite neišpilti skysčio šalia maišymo taurelės.



11 paveikslėlis

10 žingsnis. Duokite vaisto pacientui

- Įkiškite švirkšto galą pacientui į burną palei žandą.
- Lėtai spauskite stūmoklį, kad sugirdytumėte visą dozę (žr. 11 paveikslėlį).
- Visa dozė pacientui turi būti duota per 2 valandas nuo paketėlio atidarymo.

11 žingsnis. (Jei reikia)

Jeigu Jums reikia vartoti daugiau nei vieną paketėlį, pakartokite procesą nuo pradžių.

12 žingsnis. Kai baigėte

- Tuščią paketėlį ir vaistų likutį iš maišymo taurelės išmeskite į šiukšlių dėžę.
- Iš švirkšto ištraukite stūmoklį.
- Šiltu vandeniu su indų plovikliu išplaukite švirkštą, stūmoklį ir maišymo taurelę bei dangtelį. Perskalaukite vandeniu ir leiskite išdžiūti. Neplaukite indaplovėje. Nuvalykite ir nusauskinkite vietą, kur maišėte vaistus.

Ką daryti pavartojus per didelę Norvir dozę?

Pavartojus per daug Norvir gali pasireikšti tirpulis, perštėjimas ar dilgčiojimas. Jei pastebėjote, kad išgėrėte daugiau Norvir negu reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Norvir

Pamirštą išgerti dozę pavartokite iš karto prisiminę. Jei jau beveik laikas kitai dozei, gerkite tik tą vieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Norvir

Net ir pasijutę geriau, nenustokite vartoti Norvir, nepasitarę su gydytoju. Jei vartosite Norvir taip, kaip nurodyta, bus didelė tikimybė, kad tai atitolins atsparumo vaistui išsivystymą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai

kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Norvir, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Norvir šalutinis poveikis, vartojant jį kartu su kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, priklauso nuo to, kokie yra kiti vaistai. Todėl labai svarbu paskaityti atidžiai apie šalutinius poveikius su tais vaistais pateiktame pakuotės lapelyje.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- | | |
|---|---|
| • viršutinės ar apatinės pilvo dalies skausmas | • dilgčiojimo ar tirpimo jausmas rankose, pėdose ar apie lūpas ir burną |
| • vėmimas | • silpnumas ar nuovargis |
| • viduriavimas (gali būti sunkus) | • blogas skonis burnoje |
| • pykinimas | • nervų pažeidimas, dėl kurio gali pasireikšti silpnumas ir skausmas |
| • paraudimas, karščio pojūtis | • niežulys |
| • galvos skausmas | • bėrimas |
| • galvos svaigimas | • sąnarių skausmas ir nugaros skausmas |
| • gerklės skausmas | |
| • kosulys | |
| • skrandžio veiklos sutrikimas arba nevirškinimas | |

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- | | |
|--|---|
| • alerginės reakcijos, įskaitant odos bėrimą (gali būti raudonas, iškilus, niežintis), sunkų odos ir kitų audinių tinimą | • pilvo pūtimas (meteorizmas) |
| • nemiga | • dingęs apetitas |
| • nerimas | • burnos opa |
| • cholesterolio kiekio padidėjimas | • raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas |
| • trigliceridų koncentracijos padidėjimas | • karščiavimas |
| • podagra | • kūno masės mažėjimas |
| • kraujavimas iš skrandžio | • laboratoriniai tyrimai: pakitę kraujo tyrimų rezultatai (pvz., biocheminis ir bendras kraujo tyrimas) |
| • kepenų uždegimas bei odos ir akių obuolių pageltimas | • sumišimas |
| • padažnėjęs šlapinimasis | • sunkumas sukaupiant dėmesį |
| • susilpnėjusi inkstų funkcija | • apalpimas |
| • traukuliai (priepuoliai) | • neryškus matymas |
| • trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje | • rankų ir kojų tinimas |
| • troškulys (dehidratacija) | • kraujospūdžio padidėjimas |
| • nenormaliai gausios menstruacijos | • mažas kraujospūdis ir alpimas atsistojus |
| | • rankų ir kojų šaltumas |
| | • spuogai |

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- | | |
|------------------|-------------------------------|
| • širdies smūgis | • inkstų funkcijos sutrikimas |
| • diabetas | |

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- | | |
|--|---|
| • sunkios ar pavojingos gyvybei odos reakcijos, kurių metu susidaro pūslelės | • sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija) |
|--|---|

(Stevens-Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)

- didelis cukraus kiekis kraujyje

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- akmenys inkstuose

Pasakykite gydytojui, jei Jus pykina, vemiate ar Jums skauda pilvą, nes tai gali būti kasos uždegimo požymiai. Taip pat pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sąnarių sustingimas, maudimas ir skausmas (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjo judesiai, nes tai gali būti osteonekrozės požymis. Taip pat žr. **2 skyrių „Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir“.**

Registruota atvejų, kai A ir B hemofilija sergantiems pacientams, vartojantiems šį vaistą ar kitus proteazių inhibitorius, padidėjo kraujavimai. Jeigu taip atsitiktų Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Norvir vartojusiems pacientams stebėti pakitę kepenų funkcijos tyrimai, hepatitas (kepenų uždegimas) ir retai – gelta. Kai kurie pacientai sirgo kitomis ligomis ar vartojo kitus vaistus. Kepenų liga ar hepatitu sergantiems asmenims šios ligos gali pablogėti.

Stebėti raumenų skausmo, jų jautrumo ar silpnumo atvejai, ypač jei kartu su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais, buvo vartojami cholesterolio kiekį mažinantys preparatai. Retai raumenų pažeidimai buvo sunkūs (rabdomiolizė). Jei pasireiškia neaiškios kilmės ar ilgalaikis raumenų skausmas, jautrumas, silpnumas ar spazmai, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pavartojus Norvir pasireiškė bet kokie alerginės reakcijos simptomai, pvz., bėrimas, dilgėlinė ar dusulys.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, skubios pagalbos skyrių ligoninėje ar, jei tai skubu, kvieskite greitąją pagalbą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Norvir

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant paketėlio ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Norvir miltelių geriamajai suspensijai vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Norvir miltelius geriamajai suspensijai reikia laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pastebėjus, kad milteliai nėra smėlio / balkšvai gelsvos ar geltonos spalvos, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Norvir sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ritonaviras. Kiekviename Norvir paketėlyje yra 100 mg ritonaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra kopovidonas, sorbitano lauratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas.

Norvir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Norvir milteliai geriamajai suspensijai tiekiami atskirais paketėliais, kuriuose yra 100 mg ritonaviro. 30 paketėlių supakuota į dėžutę kartu su 1 maišymo taurele ir 2 geriamaisiais dozavimo švirkštais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Norvir taip pat tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės, kuriose yra po 100 mg ritonaviro.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>

Norėdami pasiklausti lapelio teksto arba gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <įgarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Norvir 100 mg plėvele dengtos tabletės ritonaviras (*ritonavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Norvir ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir
3. Kaip vartoti Norvir
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Norvir
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Norvir ir kam jis vartojamas

Norvir sudėtyje yra veikliosios medžiagos ritonaviro. Norvir yra proteazės inhibitorius, skiriamas kartu su kitais prieš ŽIV veikiančiais vaistais (antiretrovirusiniais vaistais) kaip vaistų sustiprintojas (farmakokinetinis sustiprintojas), kad padėtų suvaldyti ŽIV infekciją. Pasitaręs su Jumis, gydytojas nuspręs, kuris šių vaistų derinys Jums geriausiai tinka. Norvir kaip sustiprintojas tiesiogiai negydo ŽIV, bet padidina kitų proteazės inhibitorių kiekį kraujyje ir pagerina jų poveikį ŽIV infekcijai kontroliuoti.

Norvir skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir

Norvir vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei Norvir medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu sergate sunkia kepenų liga.
- Jeigu dabar vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - astemizolą ar terfenadiną (dažnai vartojamus alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
 - amjodaroną, bepridilį, dronedaroną, enkainidą, flekainidą, propafenoną, chinidiną (vartojamus nereguliariam širdies plakimui gydyti);
 - dihidroergotaminą, ergotaminą (vartojamus migrenai gydyti);
 - ergonoviną, metilergonoviną (naudojamus po gimdymo ar nėštumo nutraukimo atsiradusio stipraus kraujavimo stabdymui);
 - klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, triazolamą arba geriamąjį (vartojamą per burną) midazolamą (vartojamus miegui gerinti ir (ar) nerimui sumažinti);
 - klozapiną, pimozidą (vartojamus nenormalių minčių ar pojūčių gydymui);
 - kvetiapiną (šizofrenijai, bipoliniu sutrikimu ir didžiajai depresijai gydyti);
 - lurazidoną (depresijai gydyti);

- ranolaziną (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- petidiną, propoksifeną (vartojamus skausmui malšinti);
- cisapridą (vartojamą kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
- simvastatiną, lovastatiną (naudojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- neratinibą (vartojamą krūties vėžiui gydyti);
- lomitapidą (naudojamą cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- alfuzosiną (naudojamą padidėjusios prostatos gydymui);
- fuzidino rūgštį (naudojamą bakterinėms infekcijoms gydyti);
- sildenafilį, jei sergate plaučių liga, vadinama plaučių arterine hipertenzija, dėl ko pasidaro sunku kvėpuoti. Šia liga nesergantys pacientai gali vartoti sildenafilį impotencijai (erekcijos sutrikimams) gydyti stebimi gydytojo (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Norvir**“);
- avanafilį ar vardenafilį (vartojamą erekcijos sutrikimams gydyti);
- kolchiciną (vartojamą podagrai gydyti), jei Jums yra inkstų ir (ar) kepenų sutrikimų (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Norvir**“);
- preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nes tai gali bloginti Norvir veikimą. Jonažolė yra dažnai vartojama žoliniuose preparatuose, ir Jūs ją galite įsigyti patys.

Jeigu dabar vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo, kokį kitą vaistą galima būtų vartoti, ko gydotės Norvir.

Taip pat skyriuje „Kiti vaistai ir Norvir“ perskaitykite vaistų sąrašą, kad sužinotumėte, kokius kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Norvir.

Svarbi informacija

- Jei Norvir vartojamas kartu su kitais priešvirusiniais preparatais, svarbu įdėmiai perskaityti ir tų vaistinių preparatų pakuotės lapelius. Juose gali būti papildomos informacijos apie situacijas, kuomet Norvir vartoti reikėtų vengti. Jei kiltų klausimų dėl Norvir (ritonaviro) ar kitų vaistinių preparatų, kurie Jums paskirti, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Norvir neišgydo ŽIV infekcijos arba AIDS.
- Norvir vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV infekcija ar AIDS. Todėl svarbu, kad Norvir vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.

Pasakykite gydytojui, jei sergate ar sirgote:

- Jeigu sirgote **kepenų liga**.
- **Hepatitu B ar C** ir gydotės keliais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, nes dėl poveikio kepenims yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių atsiradimo rizika. Gali prireikti reguliariai tirti kraują, kad būtų galima įvertinti, ar kepenų funkcija normali.
- **Hemofilija**, kadangi gauta pranešimų apie tai, kad pacientams, sergantiems hemofilija, vartojantiems šio tipo vaistų (proteazių inhibitorių), sustiprėjo kraujavimas. Šios komplikacijos priežastis nežinoma. Norint sustabdyti kraujavimą, gali tekti papildomai skirti kraujo krešėjimą skatinančių vaistų (VIII faktorių).
- **Erekcijos sutrikimais**, nes vaistiniai preparatai vartojami erekcijos sutrikimams gydyti gali sukelti hipotenziją ir pailgėjusią erekciją.
- **Diabetu**, kadangi gauta pranešimų, kad kai kuriems pacientams, vartojantiems proteazių inhibitorius, pasunkėjo ar pasireiškė diabetas (cukrinis diabetas).
- **Inkstų liga**, Jūsų gydytojui gali prireikti peržiūrėti Jūsų kitų vaistų dozes (tokių kaip proteazių inhibitoriai).

Pasakykite gydytojui, jei pasireiškė:

- **Viduriavimas ar vėmimas**, kurie nepraeina (ilgai trunka), nes dėl to gali susilpnėti Jūsų geriamųjų vaistų veikimas.
- **Pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas**, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai. Kai kuriems pacientams, vartojantiems Norvir, gali atsirasti rimtų kasos problemų. Pasireiškus šiems požymiams, kuo greičiau praneškite gydytojui.
- **Infekcijos simptomai** – nedelsdami informuokite gydytoją. Kai kuriems progresuojančia ŽIV infekcija (AIDS) sergantiems pacientams pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali atsirasti buvusių infekcijų simptomų, net tuo atveju, jei apie jas nebuvo žinoma. Manoma, kad šie simptomai atsiranda, pagerėjus organizmo imuninėms reakcijoms, ir organizmas gali kovoti su šiomis infekcijomis.
Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda, imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras ar hiperaktyvumas, nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Sąnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai; pasireiškus šiems simptomams, pasakykite gydytojui, kadangi tai gali būti kaulinio audinio irimo (osteonekrozės) požymiai. Kai kuriems kelis prieš retrovirusus veikiančius vaistus vartojantiems pacientams gali pasireikšti ši liga.
- **Raumenų skausmas, padidėjęs jautrumas ar silpnumas**, ypač vartojant derinius su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, pvz., proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- **Galvos sukimasis, apsvaigimas, alpimo priepuoliai ar nenormalūs širdies dūžiai**. Kai kuriems pacientams, vartojantiems Norvir, gali atsirasti pakitimų elektrokardiogramoje (EKG). Pasakykite savo gydytojui, jei turite širdies ydą ar laidumo sutrikimų.
- Jei turite kitų klausimų apie savo sveikatą, aptarkite tai su gydytoju, kai tik galėsite.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams Norvir vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Norvir

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Norvir. Šie vaistai išvardyti aukščiau, 2 skyriuje pavadinimu „Norvir vartoti negalima“. Toliau išvardyti tie vaistai, kuriuos galima vartoti tik tam tikromis aplinkybėmis.

Į šiuos perspėjimus reikia atsižvelgti, jei vartojate Norvir kaip kitų, kartu vartojamų, vaistų sustiprintoją (farmakokinetinį sustiprintoją).

Pasakykite gydytojui, jei vartojate kuriuos nors iš toliau išvardytų vaistų, kadangi tuo atveju reikia specialių atsargumo priemonių.

- **Sildenafilis ar tadalafilis** impotencijai (erekcijos sutrikimams) gydyti. Gali prireikti sumažinti šių vaistinių preparatų dozę ir / ar vartojimo dažnį, kad būtų išvengta hipotenzijos ir pailgėjusios erekcijos. Negalima vartoti Norvir su sildenafiliu, jei Jums yra plautinės arterijos hipertenzija (taip pat žiūrėti 2 skyrių „Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir“). Pasakykite gydytojui, jei tadalafilį vartojate plaučių arterijos hipertenzijai gydyti.
- **Kolchicinas** (podagrai gydyti), nes Norvir gali padidinti šio vaisto kiekį kraujyje. Norvir ir kolchicino kartu nevartokite, jei sergate inkstų ir (ar) kepenų liga (taip pat žr. „Norvir vartoti negalima“ aukščiau).

- **Digoksinas** (vaistas širdžiai gydyti). Gydytojui gali tekti pakoreguoti digoksino dozę ir stebėti Jus tol, kol vartosite digoksiną ir Norvir tam, kad būtų išvengta širdies sutrikimų.
- **Hormoniniai kontraceptiniai preparatai**, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, kadangi Norvir gali mažinti šių vaistų efektyvumą. Vietoj jų rekomenduojama naudoti prezervatyvą ar kitas nehormonines apsaugojimo priemones. Taip pat gali pasireikšti nereguliarus kraujavimas iš gimdos, jei vartosite minėtų hormoninių kontraceptinių preparatų kartu su Norvir.
- **Atorvastatinas ar rozuvastatinas** (cholesterolio koncentracijai mažinti), kadangi Norvir gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje. Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti cholesterolio koncentraciją mažinančius vaistus kartu su Norvir (taip pat žr. „**Norvir vartoti negalima**“ aukščiau).
- **Steroidai** (pvz., deksametazonas, flutikazono propionatas, prednizolonas, triamcinolonas), kadangi Norvir gali didinti šių vaistų koncentraciją kraujyje, o tai gali sukelti Kušingo sindromą (išsivysto suapvalėjęs veidas) ir sumažinti hormono kortizolio gamybą. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti steroidų dozę ar atidžiau Jus stebėti dėl nepageidaujamų reiškinių.
- **Trazodonas** (vaistas depresijai gydyti), nes šį vaistą vartojant kartu su Norvir gali atsirasti tokių nepageidaujamų reiškinių kaip pykinimas, svaigimas, žemas kraujospūdis ir alpimas.
- **Rifampicinas** (vartojamas tuberkuliozei gydyti), nes vartojant kartu su Norvir, gali pasireikšti sunkių kepenų pažeidimų.
- **Bozentan, riociguatas** (naudojamas plaučių arterijos hipertenzijai gydyti), nes Norvir gali padidinti šio vaistinio preparato koncentraciją kraujyje.

Yra kitų vaistų, kurių negalima maišyti su Norvir, nes vartojant kartu, gali sustiprėti arba susilpnėti jų poveikis. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas turi atlikti tam tikrus tyrimus, keisti dozę ar Jus reguliariai stebėti. Jeigu vartojate kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, taip pat žolinius preparatus, pasakykite gydytojui. Ypač svarbu pranešti, jei vartojate šių vaistų:

- amfetaminą arba amfetamino darinius;
- antibiotikų (pvz., eritromicino, klaritromicino, rifabutino);
- priešvėžinių vaistų (pvz., abemaciclibo, afatinibo, apalutamido, ceritinibo, enkorafenibo, dazatinibo, ibrutinibo, nilotinibo, venetoklakso, vinkristino, vinblastino);
- vaistų, vartojamų mažam trombocitų kiekiui kraujyje gydyti (pvz., fostamatinibo);
- antikoagulantų (pvz., dabigatrano eteksilato, edoksabano, rivaroksabano, vorapaksaro, varfarino);
- antidepresantų (pvz., amitriptilino, dezipramino, fluoksetino, imipramino, nefazodono, nortriptilino, paroksetino, sertralino, trazodono);
- priešgrybelinių preparatų (pvz., ketokonazolo, itraconazolo, vorikonazolo);
- antihistamininių preparatų (pvz., loratidino, feksofenadino);
- prieš retrovirusus veikiančių vaistų, įskaitant ŽIV-proteazių inhibitorius (atazanavirą, darunavirą, fosamprenavirą, indinavirą, nelfinavirą, tipranavirą), nenukležidinius atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) ir kitų (maraviroką, raltegravirą);
- vaistų tuberkuliozei gydyti (bedakvilino ir delamanido);
- prieš virusus veikiančių vaistų, vartojamų lėtinio hepatito C viruso (HCV) infekcijai saugusiesiems gydyti (pvz., glekaprevirą /pibrentasvirą, simeprevirą);
- nerimą mažinančius vaistus, buspironą;
- vaistus astmai gydyti, teofiliną, salmeterolį;
- atovakvoną, vaistą tam tikro tipo plaučių uždegimui ir maliarijai gydyti;
- buprenorfiną, vaistą lėtiniam skausmui malšinti;
- bupropioną, vaistą, padedantį mesti rūkyti;
- priešepilepsinius vaistus (pvz., karbamazepiną, divalproeksą, lamotriginą, fenitoiną);
- vaistus širdžiai (pvz., dizopiramidą, meksiletiną ir kalcio kanalų blokatorius, pvz., amlodipiną, diltiazemą ir nifedipiną);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus (pvz., ciklosporiną, takrolimužą, everolimužą);
- levotiroksiną (naudojamas skydliaukės problemoms gydyti);

- morfiną ir į ją panašius vaistus, vartojamus stipriam skausmui malšinti (pvz., metadoną, fentanilį);
- tabletes miegui (pvz., alprazolamą, zolpidemą) ir taip pat injekcinį midazolamą;
- trankviliantus (pvz., haloperidolį, risperidoną, tioridaziną);
- kolchiciną podagrai gydyti.

Kai kurių vaistų vartoti kartu su Norvir negalima. Jie išvardinti anksčiau, 2 skyriuje „**Norvir vartoti negalima**“.

Norvir vartojimas su maistu ir gėrimais

Norvir tabletes geriau vartoti valgant.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Yra daug informacijos apie ritonaviro (veiklioji Norvir medžiaga) vartojimą nėštumo metu. Dažniausiai nėščiosios vartojo ritonavirą kaip vaistų sustiprintoją (farmakokinetinį sustiprintoją), siekiant pagerinti kitų proteazių inhibitorių farmakokinetiką, praėjus trims pirmiems nėštumo mėnesiams. Nėra duomenų, kad Norvir didintų įgimtų sklaidos sutrikimų riziką, lyginant su bendrąja populiacija.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Norvir gali sukelti galvos svaigimą. Jei pasireiškė šie reiškiniai, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Norvir sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Norvir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Vartokite šį vaistą kasdien, vieną arba du kartus per parą su maistu.

Svarbu, kad Norvir tabletė būtų nuryjama visa, jos negalima kramtyti, laužyti ar trupinti.

Rekomenduojama Norvir dozė yra:

Norvir vartojamas tam tikrų kitų anti-ŽIV vaistų veikimo sustiprinimui. Įprastinė dozė, skiriama suaugusiems, yra 1 arba 2 tabletės vieną arba du kartus per parą. Smulkiau aprašytas dozavimo rekomendacijas, įskaitant ir vaikams skirtas rekomendacijas, skaitykite prieš ŽIV veikiančio vaisto, kartu su kuriuo vartojamas Norvir, pakuotės lapelyje.

Kokią dozę vartoti, patars gydytojas.

Norvir reikia vartoti kasdien, kad jis padėtų suvaldyti ŽIV, neatsižvelgiant į tai, kad jaučiatės geriau. Jei dėl šalutinio poveikio Norvir negalite vartoti taip kaip skiriama, iš karto pasakykite gydytojui. Esant viduriavimui, gydytojas gali nuspręsti dažniau Jus tikrinti.

Visada turėkite pakankamai Norvir. Kai keliaujate ar gulite ligoninėje, įsitikinkite, kad Norvir užteks, kol gausite naują pakuotę.

Ką daryti pavartojus per didelę Norvir dozę?

Pavartojus per daug Norvir gali pasireikšti tirpulis, perštėjimas ar dilgčiojimas. Jei pastebėjote, kad išgėrėte daugiau Norvir negu reikėjo, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Norvir

Pamirštą išgerti dozę, pavartokite iš karto prisiminę. Jei jau beveik laikas kitai dozei, gerkite tik tą vieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Norvir

Net jei jaučiatės geriau, nenustokite vartoti Norvir nepasitarę su gydančiu gydytoju. Norvir vartojimas kaip rekomenduojama, sumažins atsparumo vaistui išsivystymo galimybę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Norvir, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Norvir šalutinis poveikis, vartojant jį kartu su kitais prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, priklauso nuo to, kokie yra kiti vaistai. Todėl labai svarbu atidžiai paskaityti apie šalutinius poveikius su tais vaistais pateiktuose pakuotės lapeliuose.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- | | |
|---|---|
| • viršutinės ar apatinės pilvo dalies skausmas | • dilgčiojimo ar tirpimo jausmas rankose, pėdose ar apie lūpas ir burną |
| • vėmimas | • silpnumas ar nuovargis |
| • viduriavimas (gali būti sunkus) | • blogas skonis burnoje |
| • pykinimas | • nervų pažeidimas, dėl kurio gali pasireikšti silpnumas ir skausmas |
| • paraudimas, karščio pojūtis | • niežulys |
| • galvos skausmas | • bėrimas |
| • galvos svaigimas | • sąnarių skausmas ir nugaros skausmas |
| • gerklės skausmas | |
| • kosulys | |
| • skrandžio veiklos sutrikimas arba nevirškinimas | |

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- | | |
|--|-------------------------------|
| • alerginės reakcijos, įskaitant odos bėrimą (gali būti raudonas, iškilus, niežintis), sunkų odos ir kitų audinių tinimą | • pilvo pūtimas (meteorizmas) |
| | • dingęs apetitas |
| | • burnos opa |

- nemiga
- nerimas
- cholesterolio kiekio padidėjimas
- trigliceridų koncentracijos padidėjimas
- podagra
- kraujavimas iš skrandžio
- kepenų uždegimas bei odos ir akių obuolių pageltimas
- padažnėjęs šlapinimasis
- susilpnėjusi inkstų funkcija
- traukuliai (priepuoliai)
- trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje
- troškulys (dehidratacija)
- nenormaliai gausios menstruacijos
- raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas
- karščiavimas
- kūno masės mažėjimas
- laboratoriniai tyrimai: pakitę kraujo tyrimų rezultatai (pvz., biocheminis ir bendras kraujo tyrimas)
- sumišimas
- sunkumas sukaupiant dėmesį
- apalpinimas
- neryškus matymas
- rankų ir kojų tinimas
- kraujospūdžio padidėjimas
- mažas kraujospūdis ir alpimas atsistojus
- rankų ir kojų šaltumas
- spuogai

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- širdies smūgis
- diabetas
- inkstų funkcijos sutrikimas

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- sunkios ar pavojingos gyvybei odos reakcijos, kurių metu susidaro pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė)
- sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija)
- didelis cukraus kiekis kraujyje

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- akmenys inkstuose

Pasakykite gydytojui, jei Jus pykina, vemiate ar Jums skauda pilvą, nes tai gali būti kasos uždegimo požymiai. Taip pat pasakykite gydytojui, jei pasireiškė sąnarių sustingimas, maudimas ar skausmas (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjo judesiai, nes tai gali būti osteonekrozės požymis. Taip pat žr. 2 skyrių „**Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Norvir**“.

Registruota atvejų, kai A ir B hemofilija sergantiems pacientams, vartojantiems šį vaistą ar kitus proteazių inhibitorius, padidėjo kraujavimai. Jeigu taip atsitiktų Jums, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Norvir vartojusiems pacientams stebėti pakitę kepenų funkcijos tyrimai, hepatitas (kepenų uždegimas) ir retai – gelta. Kai kurie pacientai sirgo kitomis ligomis ar vartojo kitus vaistus. Kepenų liga ar hepatitu sergantiems asmenims šios ligos gali pablogėti.

Stebėti raumenų skausmo, jų jautrumo ar silpnumo atvejai, ypač jei kartu su prieš retrovirusus veikiančiais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais ir nukleozidų analogais, buvo vartojami cholesterolio kiekį mažinantys preparatai. Retai raumenų pažeidimai buvo sunkūs (rabdomiolizė). Jei pasireiškia neaiškios kilmės ar ilgalaikis raumenų skausmas, jautrumas, silpnumas ar spazmai, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pavartojus Norvir pasireiškė bet kokie alerginės reakcijos simptomai, pvz., bėrimas, dilgėlinė ar dusulys.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, kreipkitės į gydytoją, vaistininką, skubios pagalbos skyrių ligoninėje ar, jei tai skubu, kvieskite greitąją pagalbą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Norvir

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Norvir vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Norvir sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ritonaviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg ritonaviro.
-
- Pagalbinės tabletės medžiagos: kopovidonas, sorbitano lauratas, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, natrio stearilfumaratas.
-
- Tabletės plėvelę sudaro: hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis, hidroksipropilceliuliozė, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, polisorbatas 80.

Norvir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Norvir plėvele dengtos tabletės yra baltos su kodo „NK“ įspaudais vienoje pusėje.

Norvir tabletės yra tiekiamos trijų dydžių pakuotėmis:

- pakuotėje, kurioje yra 1 buteliukas su 30 tablečių;
- pakuotėje, kurioje yra 1 buteliukas su 60 tablečių;
- sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 3 buteliukai, kurių kiekviename po 30 plėvele dengtų tablečių (90 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Norvir taip pat tiekiamas kaip geriamoji suspensija, kurioje yra 100 mg ritonaviro.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutska 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

Norėdami pasiklausti lapelio teksto ar gauti lapelio kopiją <Brailio raštu>, <dideliu šriftu> ar <igarsintą>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.