

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa ar pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai satur 100 mg ritonavīra (*ritonavirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Pulveris ir bēšā / gaiši dzeltenā līdz dzeltenā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ritonavīrs ir indicēts kā vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātājs pretretrovīrusu kombinētās terapijas ietvaros pacientiem, kas inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1) (pieaugušie un bērni, kas ir 2 gadus veci vai vecāki) (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ritonavīru drīkst izrakstīt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Kad ritonavīru lieto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem, jāņem vērā konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksts (ZA).

Tālāk minētie HIV-1 proteāzes inhibitori apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju norādītajās devās.

Pieaugušajiem

300 mg atazanavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā

700 mg fosamprenavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā

Lopinavīra un ritonavīra kombinētā zāļu formā (lopinavīrs/ritonavīrs) 400 mg/100 mg vai 800 mg / 200 mg

500 mg tipranavīra divreiz dienā kopā ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju, tipranavīru nedrīkst lietot kopā ar ritonavīru.

600 mg darunavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (*ART*). Dažiem pacientiem, kuri jau iepriekš saņēmuši *ART*, var lietot 800 mg darunavīra vienu reizi dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā. Sīkāku informāciju par lietošanu vienu reizi dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši *ART*, skatīt darunavīra zāļu aprakstā.

800 mg darunavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši *ART*.

Bērniem un pusaudžiem

Ritonavīru iesaka bērniem no 2 gadu vecuma. Tālākos norādījumus par devām lasiet citu proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā, kuri apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru.

Sīkāku informāciju par devu sagatavošanu skatīt turpmāk apakšpunktā “Lietošanas veids” un 6.6. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas dati liecināja, ka ritonavīra devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ritonavīrs primāri tiek metabolizēts aknās, tāpēc tas var būt piemērots uzmanīgai lietošanai par farmakokinētikas pastiprinātāju pacientiem ar nieru mazspēju, ņemot vērā konkrēto proteāzes inhibitoru, ar ko to lieto kopā. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama ritonavīra kopējā organisma klīrensa samazināšanās.

Aknu darbības traucējumi

Ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju nedrīkst nozīmēt pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav veikti farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar stabiliem, smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bez dekompensācijas, tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jo iespējams paaugstināts vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora līmenis. Konkrēti ieteikumi par ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir atkarīgi no proteāzes inhibitora, ar ko tas tiek lietots vienlaikus. Konkrētu informāciju par devām šai pacientu grupai lasiet vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Norvir drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1 un 5.2 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Norvir pulveris iekšķīgi lietojamu suspensiju pagatavošanai tiek lietots perorāli, samaisot ar mīkstiemi ēdieniem (ābolu biezeņa vai vaniļas pudiņa) vai samaisīts ar šķidrumu (ūdeni, šokolādes pienu vai bērnu pārtiku). Vairāk informācijas par Norvir pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas sagatavošanu un lietošanu skatiet 6.6. apakšpunktā. Jebkura ieteikumos neminēta maisījuma sagatavošana ir medicīnas darbinieka vai lietotāja atbildība.

Norvir pulvera suspensija iekšķīgai lietošanai jāuzņem kopā ar uzturu. Norvir pulvera suspensijas rūgto pēcgaršu var mazināt, uzreiz pēc devas ieņemšanas lietojot zemesriekstu sviestu, lazdu riekstu šokolādes krēmu vai upeņu sīrupu.

Norādīto Norvir pulvera suspensijas devu iekšķīgai lietošanai var uzņemt caur barošanas caurulīti, kad tā sajaukta ar ūdeni, kā detalizēti norādīts 6.6. apakšpunktā. Sekojiet barošanas caurulītes izmantošanas norādījumiem, lai ievadītu zāles.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem ar dekompensētu aknu slimību.

In vitro un *in vivo* pētījumos pierādīts, ka ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A un CYP2D6 mediēto biotransformāciju inhibitors. Ritonavīra enzīmus modulējošā iedarbība var būt atkarīga no devas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tālāk minēto zāļu lietošana ir kontrindicēta, ja tās lieto kopā ar ritonavīru, un, ja vien nav norādīts citādi, kontrindikācija pamatojas uz ritonavīra spēju inhibēt vienlaicīgi lietoto

zāļu metabolismu, izraisot palielinātu vienlaicīgi lietoto zāļu kopējo iedarbību un klīniski nozīmīgu blakusparādību risku:

Zāļu grupa	Zāles šajā grupā	Pamatojums
Vienlaicīgi lietoto zāļu līmenis paaugstinās vai samazinās		
α_1 -adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretsāpju līdzekļi	Petidīns, propoksifēns	Paaugstināta norpetidīna un propoksifēna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās smaga elpošanas nomākuma vai hematoloģisku noviržu, vai citu nopietnu šiem līdzekļiem raksturīgu blakusparādību risks.
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratiniba koncentrācija plazmā. Tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas pielāgošanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiskie līdzekļi	Amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Paaugstināta amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona, hinidīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās aritmiju vai citu nopietnu šiem līdzekļiem raksturīgu blakusparādību risks.
Antibiotiskie līdzekļi	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes un ritonavīra koncentrācija plazmā.
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Prehistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks.
Antipsihotiskie/neiroleptiskie līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Klozapīns, pimozīds	Paaugstināta klozapīna un pimozīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu hematoloģisku noviržu un citu nopietnu blakusparādību risks.
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Melnā rudzu grauda atvasinājumi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju.
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisaprīds	Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks.
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tai skaitā rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTTP) inhibitori	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
PDE5 inhibitori	Avanafils	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilis	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilis koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilis lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafils	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Nomierinošie/miega līdzekļi	Klorazepāts, diazepamā, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi lietots midazolāms un triazolāms	Paaugstināta klorazepāta, diazepamā, estazolāma, flurazepāma, iekšķīgi lietota midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītas pārmērīgas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. (Par piesardzību, lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu.)
Ritonavīra zāļu līmenis pazeminās		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Ritonavīru izmanto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem. Jāņem vērā visi norādījumi un brīdinājumi, kas attiecas uz šo konkrēto proteāzes inhibitoru, tāpēc jālasa konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksts.

Ritonavīrs neizārstē HIV-1 infekciju vai AIDS. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, var turpināt attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV-1 infekcijas komplikācijas. Tāpēc pacientiem jāatrodas ārstu, kuriem ir pieredze ar HIV saistītu slimību ārstēšanā, ciešā klīniskā uzraudzībā

Pacienti ar vienlaicīgām slimībām

Pacienti ar hronisku caureju vai malabsorbciju

Ja sākas caureja, ieteicama papildu uzraudzība. Salīdzinoši bieži sastopamā caureja ārstēšanas laikā ar ritonavīru var pasliktināt ritonavīra vai citu vienlaicīgi lietoto zāļu uzsūkšanos un vājināt iedarbību (samazinātās līdzestības dēļ). Ar ritonavīra lietošanu saistītā smagā un ilgstošā vemšana un/vai caureja var pavājināt arī nieru funkciju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams kontrolēt nieru darbību.

Hemofīlija

Ar proteāžu inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofīlijas slimniekiem ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem tika papildus ievadīts faktors VIII. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšana ar proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta, ja ārstēšana bija pārtraukta. Atklāta cēloniska sakarība, lai gan darbības mehānisms nav noskaidrots. Tāpēc hemofīlijas slimniekiem jāpaskaidro, ka ir iespējama pastiprināta asiņošana.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pankreatīts

Ja rodas par pankreatītu liecinoši klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai laboratorisko raksturlielumu novirzes (piemēram, paaugstināti seruma lipāzes vai amilāzes raksturlielumi), jāpārbauda pankreatīta diagnoze. Pacientiem, kuriem novēro šīs pazīmes vai simptomus, jāveic izmeklēšana un jāpārtrauc Norvir terapija, ja tiek uzstādīta pankreatīta diagnoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Aknu slimība

Ritonavīru nedrīkst ordinēt pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (lasiet 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu un tiem, kuri tiek ārstēti ar kombinētu pretretrovīrusu terapiju,

ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Veicot vienlaikus B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdzu, skatīt šo zāļu aprakstus.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts patoloģisku aknu darbības traucējumu sastopamības biežums kombinētas pretretrovīrusu terapijas laikā un šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana.

Nieru slimība

Ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, tāpēc ritonavīra kopējā organisma klīrensa samazināšanās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā praksē lietojot tenofovīra disoproksila fumarātu (DF) ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālo tubulopātiju (tai skaitā Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

PR intervāla pagarināšanās

Ritonavīrs dažiem veselīgiem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem ritonavīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ar ritonavīru vienlaicīgi lietoti HIV proteāzes inhibitori

HIV proteāzes inhibitoru mijiedarbības raksturojums, lietojot tos kopā ar ritonavīru mazā devā, ir atkarīgs no konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora.

Informāciju par mehānismiem un iespējamajiem mehānismiem, kas saistīti ar proteāzes inhibitoru mijiedarbības raksturojumu skatīt 4.5. apakšpunktā. Lūdzu lasīt arī proteāzes inhibitora, kura darbība tiek pastiprināta, zāļu aprakstu.

Tipranavīrs

Tipranavīra vienlaicīga lietošana ar 200 mg ritonavīra bija saistīta ar ziņojumiem par klīnisku hepatītu un aknu dekompensāciju, tai skaitā par dažiem letāliem gadījumiem. Pacientiem ar hronisku B hepatīta vai C hepatīta blakusinfekciju jāpievērš īpaša uzmanība, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hepatotoksicitātes risks.

Ritonavīra devas mazākas par 200 mg divreiz dienā nedrīkst lietot, jo tās var izmainīt kombinācijas efektivitātes raksturojumu.

Fosamprenavīrs

Fosamprenavīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg divreiz dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var izmainīt šīs kombinācijas lietošanas drošuma profilu, tāpēc tas nav ieteicams.

Atazanavīrs

Atazanavīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg vienu reizi dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var izmainīt atazanavīra drošuma profilu (ietekme uz sirdi, hiperbilirubinēmija), tāpēc nav ieteicama. Tikai tad, ja atazanavīrs ar ritonavīru tiek lietots vienlaicīgi ar efavirenu, var apsvērt ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg reizi dienā. Šajā gadījumā nepieciešama stingra klīniskā uzraudzība. Sīkāku informāciju skatīt atazanavīra zāļu aprakstā.

Citas ar ritonavīru vienlaicīgi lietotas nepretretrovīrusu zāles

Ja ritonavīru lieto kā pretretrovīrusu līdzekli, jāņem vērā tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību. Situācijā, kad ritonavīru lieto kā farmakokinētikas pastiprinātāju 100 mg un 200 mg devā, tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību var nebūt attiecināmi. Ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jāņem vērā visi brīdinājumi un norādījumi par piesardzību, kas attiecas uz konkrēto proteāzes inhibitoru, tāpēc jālasa konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts, kur ir norādīts, vai tālāk minētā informācija ir piemērojama.

PDE5 inhibitori

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāordinē sildenafilis vai tadalafilis. Paredzams, ka ritonavīra un šo zāļu vienlaicīga lietošana būtiski palielinās to koncentrāciju un var izraisīt blakusparādības, piemēram, hipotensiju un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A, tādējādi ritonavīra vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu nav ieteicama palielināta miopātijas, tai skaitā rabdomiolīzes, riska dēļ. Arī vienlaikus ar atorvastatīnu, ko CYP3A metabolizē mazākā mērā, ritonavīrs jālieto uzmanīgi un mazākā devā. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportvielas inhibīcijas sekas. Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jālieto mazākā atorvastatīna vai rosuvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, tāpēc mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kolhicīns

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Digoksīns

Īpaša piesardzība jāievēro, ja ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka ritonavīra lietošana vienlaikus ar digoksīnu paaugstinās digoksīna līmeni. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri jau lieto digoksīnu, kad tiek sākta ritonavīra lietošana, digoksīna deva jāsamazina līdz pusei no pacienta normālās devas, un pacients vairākas nedēļas pēc vienlaicīgās ritonavīra un digoksīna lietošanas sākuma jānovēro rūpīgāk nekā parasti.

Pacientiem, kuri jau lieto ritonavīru, kad tiek sākta digoksīna lietošana, digoksīna deva jāpalielina lēnāk nekā parasti. Šajā periodā digoksīna līmenis jākontrolē intensīvāk nekā parasti, pēc nepieciešamības koriģējot devu, pamatojoties uz klīniskajām, elektrokardiogrāfiskajām un digoksīna līmeņa atradēm.

Etinilestradiols

Lietojot ritonavīru terapeitiskās vai mazās devās, jāizmanto barjermetodes vai citas nehormonālas kontracepcijas metodes, jo ritonavīrs ar lielu varbūtību mazina iedarbību un maina dzemdes asiņošanas veidu, kad to lieto vienlaikus ar estradiolu saturošiem pretapaugļošanās līdzekļiem.

Glikokortikoīdi

Vienlaicīga ritonavīra un flutikazona vai citu glikokortikoīdu, ko metabolizē CYP3A4, lietošana nav ieteicama, ja vien iespējamais ārstēšanas guvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības, tai skaitā Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trazodons

Īpaša piesardzība jāievēro, ja ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto trazodonu. Trazodons ir CYP3A4 substrāts, un paredzams, ka lietošana vienlaikus ar ritonavīru paaugstinās trazodona līmeni. Atsevišķas devas mijiedarbības pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem novērotās blakusparādības ir slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģībonis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rivaroksabāns

Palielinātā asiņošanas riska dēļ nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Riociguats

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties riociguata iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorapaksars

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties vorapaksara iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bedahilīns

Spēcīgi CYP3A4 inhibētāji, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc no bedahilīna lietošanas kopā ar ritonavīru jāizvairās, tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīds

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Zāļu nepareiza lietošana

Lai mazinātu zāļu nepareizas lietošanas un pārdozēšanas risku, īpaša uzmanība ir jāpievērš precīzai ritonavīra devu aprēķināšanai, zāļu nozīmēšanai, izsniegšanas informācijai un dozēšanas norādījumiem. Tas ir īpaši svarīgi zīdaiņiem un maziem bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ritonavīram piemīt augsta afinitāte pret vairākām citohroma P450 (CYP) izoformām, un tas var nomākt oksidēšanos šādā secībā: CYP3A4 > CYP2D6. Lietojot vienlaikus ritonavīru un zāles, kuras primāri metabolizē galvenokārt CYP3A, var palielināties šo citu zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Attiecībā uz atsevišķām zālēm (piemēram, alprazolāmu) ritonavīra inhibējošā ietekme uz CYP3A4 ar laiku var mazināties. Ritonavīram piemīt arī augsta afinitāte pret P glikoproteīnu, tas var inhibēt šo transportētājielu. Ritonavīra kavējošā ietekme (kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem vai bez tiem) uz P-gp aktivitāti ar

laiku var mazināties (piemēram, digoksīns un feksofenadīns – skatīt tabulu “Ritonavīra ietekme uz nepretretrovīrusu zālēm”). Ritonavīrs var inducēt glikuronidāciju un oksidāciju ar CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, tādējādi palielinot dažu zāļu biotransformāciju, kuras tiek metabolizētas šajā lokā un var samazināt šo zāļu sistēmisko ietekmi, kas var samazināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodama arī vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Zāles, kas ietekmē ritonavīra līmeni

Lietojojot vienlaikus ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem augu preparātiem, var mazināties ritonavīra līmenis serumā, jo divšķautņu asinszāle inducē zāles metabolizējošos enzīmus. Tādēļ divšķautņu asinszāli saturošus augu preparātus nedrīkst lietot kombinācijā ar ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāli, tās lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles lietošanu, var palielināties ritonavīra līmenis. Var būt nepieciešams pielāgot ritonavīra devu. Enzīmus inducējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Noteiktas vienlaicīgi lietotas zāles (piemēram, fenitoīns un rifampicīns) var ietekmēt ritonavīra līmeni serumā. Šī mijiedarbība norādīta zāļu mijiedarbības tabulās tālāk.

Zāles, ko ietekmē ritonavīra lietošana

Mijiedarbība starp ritonavīru un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus, un citām nepretretrovīrusu zālēm norādīta turpmākajās tabulās. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar proteāzes inhibitoriem					
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C _{min}
Atazanavīrs	300 q24h	100 q24h	Atazanavīrs	↑ 86%	↑ 11 reizes
			Atazanavīrs ¹	↑ 2 reizes	↑ 3-7 reizes
Ritonavīrs paaugstina atazanavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Klīniskos pētījumos ir apstiprināts 300 mg atazanavīra reizi dienā kopā ar ritonavīru 100 mg reizi dienā lietošanas drošums un efektivitāte iepriekš ārstētiem pacientiem. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē atazanavīra zāļu aprakstā.					
Darunavīrs	600, viena deva	100 q12h	Darunavīrs	↑ 14 reizes	
Ritonavīrs paaugstina darunavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Darunavīru jālieto kopā ar ritonavīru, lai garantētu tā terapeitisko iedarbību. Ritonavīra devas, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā, kopā ar darunavīru nav pētītas. Vairāk informācijas skatīt darunavīra zāļu aprakstā.					
Fosamprenavīrs	700 q12h	100 q12h	Amprenavīrs	↑ 2,4 reizes	↑ 11 reizes
Ritonavīrs paaugstina amprenavīra (no fosamprenavīra) līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Fosamprenavīrs jālieto kopā ar ritonavīru, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Klīniskos pētījumos ir apstiprināts fosamprenavīra 700 mg divreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā lietošanas drošums un efektivitāte. Par 100 mg divreiz dienā lielākas ritonavīra devas kopā ar fosamprenavīru nav pētītas. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē fosamprenavīra zāļu aprakstā.					

Indinavīrs	800 q12h	100 q12h	Indinavīrs ²	↑ 178%	NN
			Ritonavīrs	↑ 72%	NN
Ritonavīrs paaugstina indinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra medietā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā. Vienlaicīgas ritonavīra (100 mg divreiz dienā) un indinavīra (800 mg divreiz dienā) lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var palielināties nefrolitiāzes risks.					
Nelfinavīrs	1250 q12h	100 q12h	Nelfinavīrs	↑ 20-39%	NN
Ritonavīrs paaugstina nelfinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra medietā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā.					
Tipranavīrs	500 q12h	200 q12h	Tipranavīrs	↑ 11 reizes	↑ 29 reizes
			Ritonavīrs	↓ 40%	NN
Ritonavīrs paaugstina tipranavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Tipranavīrs jālieto kopā ar ritonavīru mazā devā, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Par 200 mg divreiz dienā mazākas ritonavīra devas nedrīkst lietot kopā ar tipranavīru, jo tās var mainīt šīs kombinācijas efektivitāti. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē tipranavīra zāļu aprakstā.					
NN: Nav noteikts.					
1. Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 400 mg atazanavīra reizi dienā.					
2. Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 800 mg indinavīra trīs reizes dienā.					

Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C_{min}
Maravīroks	100 q12h	100 q12h	Maravīroks	↑ 161 %	↑ 28%
Ritonavīrs paaugstina maravīroka līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Maravīroku var lietot kopā ar ritonavīru, lai pastiprinātu maravīroka darbību. Vairāk informācijas skatīt maravīroka zāļu aprakstā.					
Raltegravīrs	400, viena deva	100 q12h	Raltegravīrs	↓ 16%	↓ 1%
Ritonavīra lietošana vienlaikus ar raltegravīru izraisa nelielu raltegravīra līmeņa pazemināšanos.					

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Alfa ₁ -adrenoreceptoru antagonisti				
Alfuzosīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Amfetamīna atvasinājumi				
Amfetamīns	Ritonavīrs, lietojot to kā pretretrovīrusu līdzekli, domājams, inhibēs CYP2D6, un rezultātā paaugstināsies amfetamīna un tā atvasinājumu koncentrācija. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru pretretrovīrusu devās, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).			
Pretsāpju līdzekļi				
Buprenorfīns	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfīns			↑ 33%	↑ 108%
Glikuronīda metabolīti			↔	↔
	Buprenorfīna un tā aktīvā metabolīta līmeņa paaugstināšanās plazmā neizraisa klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas izmaiņas pacientiem, kuriem ir tolerance pret opioīdiem. Tāpēc, ja buprenorfīns un ritonavīrs tiek lietots vienlaikus, šo abu zāļu devas pielāgošana var nebūt nepieciešama. Ritonavīru lietojot kombinācijā ar citu proteāzes inhibitoru un buprenorfīnu, konkrētā dozēšanas informācija jāskatās vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.			
Petidīns, propoksifēns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs norpetidīna un propoksifēna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Fentanils	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Fentanilu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (tai skaitā elpošanas nomākumu).			
Metadons ¹	5, viena deva	500 q12h	↓ 36%	↓ 38%
	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai farmakokinētikas pastiprinātāju, var būt nepieciešama lielāka metadona deva, jo notiek glikuronidācijas indukcija. Var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildreakciju pret metadona terapiju.			
Morfīns	Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai farmakokinētikas pastiprinātāja vienlaicīgas lietošanas izraisītās glikuronidācijas indukcijas dēļ var pazemināties morfīna līmenis.			
Pretstenokardijas līdzekļi				

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Ranolazīns	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Antiaritmiskie līdzekļi				
Amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona un hinidīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Digoksīns	0,5 viena IV deva	300 q12h, 3 dienas	↑ 86%	NN
	0,4 viena perorāla deva	200 q12h, 13 dienas	↑ 22%	↔
Šo mijiedarbību varētu noteikt ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja vienlaicīgas lietošanas izraisītā P-glikoproteīna mediētās digoksīna izdalīšanās pārmaiņa. Paaugstinātais digoksīna līmenis, kas novērots pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Pretastmas līdzekļi				
Teofilīns ¹	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
Lietojot kopā ar ritonavīru, CYP1A2 indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka teofilīna deva.				
Pretvēža līdzekļi un kināzes inhibitori				
Afatinibs	Viena 20 mg deva	200 q12 h/1h pirms	↑ 48%	↑ 39%
	Viena 40 mg deva	200 q12h/vienlaikus	↑ 19%	↑ 4%
	Viena 40 mg deva	200 q12h/6h pēc	↑ 11%	↑ 5%
Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un ritonavīra izraisītas akūtas P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. AUC un C _{max} palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs. Vienlaicīgi lietojot afatinību un ritonavīru, jāievēro piesardzība (skatīt afatinība ZA). Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām BP.				
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.			
No abemaciklība un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.				
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt ritonavīra iedarbības mazināšanos un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Lietojot kopā ar ritonavīru, var arī paaugstināties koncentrācija serumā, radot nopietnu blakusparādību, ieskaitot krampju, iespējamību.			
Ritonavīra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.				

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Ceritinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vienlaicīgi lietojot ceritinibu un ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritiniba ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritiniba izraisītām BP.			
Dasatinibs, nilotinibs, vinkristīns, vinblastīns	Lietojo kopā ar ritonavīru, var paaugstināties vinkristīna, vinblastīna koncentrācija serumā, radot potenciālu palielinātam blakusparādību biežumam.			
Enkorafenibs	Lietojo kopā ar ritonavīru, var paaugstināties koncentrācija serumā, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafeniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un ritonavīru ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.			
Fostamatinibs	Fostamatiniba un ritonavīra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatiniba metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.			
Ibrutinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties ibrutiniba koncentrācija, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un ritonavīru ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.			
Neratinibs	Ritonavīra izraisītas CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vienlaicīga neratiniba un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Venetoklakss	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultāts ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzē (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu). Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu stabilā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā).			
Antikoagulanti				

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Dabigatrāna eteksilāts Edoksabāns	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās P-gp inhibīcijas dēļ. Jāapsver klīniska novērošana un/vai tiešas darbības perorālo antikoagulantu (<i>direct oral anticoagulants</i> – DOAC) devas samazināšana, ja DOAC, kurus transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilāts un edoksabāns, tiek lietoti vienlaikus ar ritonavīru.			
Rivaroksabāns	10, viena deva	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabāna līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu.			
Vorapaksars	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vorapaksara lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).			
Varfarīns S-varfarīns R-varfarīns	5, viena deva	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	CYP1A2 un CYP2C9 indukcija izraisa R-varfarīna līmeņa pazemināšanos, bet, S-varfarīnu lietojot kopā ar ritonavīru, novērota maza ietekme uz farmakokinētiku. Pazemināta R-varfarīna līmeņa dēļ var būt pavājināta antikoagulējošā iedarbība, tāpēc, lietojot varfarīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ieteicams kontrolēt antikoagulācijas raksturlielumus.			
Pretkrampju līdzekļi				
Karbamazepīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Karbamazepīnu lietojot kopā ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļa koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.			
Antidepresanti				
Amitriptilīns, fluoksetīns, imipramīns, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama imipramīna, amitriptilīna, nortriptilīna, fluoksetīna, paroksetīna un sertralīna koncentrācijas palielināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Dezipramīns	100 viena perorāla deva	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
Trazodons	2-hidroksimetabolīta AUC un C _{max} samazinājās par attiecīgi 15 un 67%. Lietojot dezipramīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli, ieteicams samazināt dezipramīna devu.			
	50, viena deva	200 q12h	↑ 2,4 reizes	↑ 34%
	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, tika konstatēta ar trazodonu saistīto blakusparādību sastopamības palielināšanās. Ja trazodonu lieto kopā ar ritonavīru, kombinācija jālieto uzmanīgi, sākot trazodona lietošanu ar mazāko devu un kontrolējot klīnisko atbildreakciju un panesamību.			
Pretpodagras terapija				
Kolhicīns	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ir paredzams, ka palielināsies kolhicīna koncentrācija. Ziņots, ka pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un ritonavīru, spēcīgas CYP3A4 un P-gp inhibīcijas dēļ ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.			
Prehistamīna līdzekļi				
Astemizols, terfenadīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās astemizola un terfenadīna koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Feksofenadīns	Ritonavīrs var mainīt P-glikoproteīna mediēto feksofenadīna izdalīšanos, ja to lieto kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, izraisot paaugstinātu feksofenadīna koncentrāciju. Paaugstinātais feksofenadīna līmenis var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija.			
Loratadīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Pretinfekcijas līdzekļi				
Fuzidīnskābe	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās gan fuzidīnskābes, gan ritonavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Rifabutīns ¹	150 dienā	500 q12h	↑ 4 reizes	↑ 2,5 reizes
25- <i>O</i> -dezacetilrifabutīna metabolīts			↑ 38 reizes	↑ 16 reizes
Atsevišķu proteāzes inhibitoru lietošanas gadījumā var būt indicēta rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg 3 reizes nedēļā, ja ritonavīrs tiek lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Specifiskos ieteikumus lasiet vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par pareizu tuberkulozes ārstēšanu ar HIV inficētiem pacientiem.				
Rifampicīns	Lai gan rifampicīns var inducēt ritonavīra metabolismu, ierobežots datu apjoms liecina, ka tad, kad lielas ritonavīra devas (pa 600 mg divreiz dienā) tiek lietotas kopā ar rifampicīnu, tā papildus inducējošā iedarbība (kopā ar paša ritonavīra) ir maza un augstas devas ritonavīra terapijas gadījumā tai var nebūt klīniski nozīmīgas ietekmes uz ritonavīra līmeni. Ritonavīra ietekme uz rifampicīnu nav zināma.			
Vorikonazols	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāju lietošanas, ja vien ieguvumu un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecinā uz vorikonazola lietošanu.				
Atovakvons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē glikuronidāciju, tāpēc paredzama atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Atovakvonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.			
Bedahilīns	Pētījumi par mijiedarbību ar atsevišķi lietotu ritonavīru nav pieejami. Mijiedarbības pētījumā, kurā lietoja vienreizēju bedahilīna devu un vairākas lopinavīra/ritonavīra devas, bija par 22 % lielāks bedahilīna zemlīknes laukums (<i>area under curve</i> , AUC). Domājams, ka šāds pieaugums rodas ritonavīra dēļ, un ilgstošas vienlaicīgas lietošanas gadījumā varētu tikt novērota pastiprināta iedarbība. Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Klaritromicīns	500 q12h	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicīna metabolīts			↓ 100%	↓ 99%
Delamanīds	Klaritromicīna lielā terapeitiskā loga dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāsamazina. Par 1 g lielākas klaritromicīna dienas devas nedrīkst lietot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30 – 60 ml/min, deva jāsamazina pa 50%, pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min, deva jāsamazina pa 75%. Mijiedarbības pētījumu rezultāti par ritonavīra monoterapiju nav pieejami. Ar veseliem brīvprātīgajiem veiktā zāļu mijiedarbības pētījumā pēc 14 dienas ilgās vienlaicīgas 100 mg lielu delamanīda devu lietošanas divreiz dienā un 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra kombinācijas lietošanas divreiz dienā bija par 30% palielinājusies delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbības intensitāte. DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, tādēļ gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka delamanīds jālieto vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).			
Eritromicīns, itrakonazols	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama eritromicīna un itrakonazola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot eritromicīnu vai itrakonazolu vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Ketokonazols	200 dienā	500 q12h	↑ 3,4 reizes	↑ 55%
	Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto ketokonazola metabolismu. Palielinātās gastrointestinālo un aknu blakusparādību sastopamības dēļ jāapsver ketokonazola devas samazināšana, kad to lieto vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju.			
Sulfametoksazols/Trimetoprim ²	800/160, viena deva	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Sulfametoksazola/trimetoprima devas maiņa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar ritonavīra terapiju nav vajadzīga.			
Antipsihotiskie/Neiroleptiskie līdzekļi				
Klozapīns, pimoizīds	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs klozapīna vai pimoizīda koncentrācijas palielināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Haloperidols, risperidons, tioridazīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama haloperidola, risperidona un tioridazīna koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Lurazidons	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Kvetiapīns	Sakarā ar ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, tiek sagaidīts, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies. Vienlaikus ritonavīra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
β2-agonists (ilgstošas darbības)				
Salmeterols	Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā paredzama izteikta salmeterola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama.			
Kalcija kanālu blokatori				
Amlodipīns, diltiazems, nifedipīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama kalcija kanālu blokatoru koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Endotēlīna receptoru antagonisti				
Bosentāns	Vienlaicīga bosentāna un ritonavīra lietošana var paaugstināt bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C _{max}) un laukumu zem koncentrācijas-laika līknes (AUC).			
Riociguats	Ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Riociguata lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).			
Melnā rudzu grauda atvasinājumi				
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi				
Cisaprīds	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu cisaprīda koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi				
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ. Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar pastiprinātu glekaprevīra iedarbību.			
HCV proteāzes inhibitori				
Simeprevīrs	200 qd	100 q12h	↑ 7.2-reizes	↑ 4,7-reizes
Ritonavīrs paaugstina simeprevīra koncentrāciju plazmā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Ritonavīra un simeprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.				

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
HMG Co-A reduktāzes inhibitori				
Atorvastatīns, fluvastatīns, lovastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns	Paredzams, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas ir stipri atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, lovastatīnam un simvastatīnam, būs stipri paaugstināta koncentrācija plazmā, kad tos lieto vienlaicīgi ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija var pacientiem radīt noslieci uz miopātijām, tai skaitā rabdomiolīzi, tāpēc šo zāļu kombinācija ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jāizmanto mazākās iespējamās atorvastatīna vai rosuvastatīna devas. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, un mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja ir indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.			
Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi				
Etinilestradiols	50 µg viena deva	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Etinilestradiola koncentrācijas pazemināšanās dēļ jāapsver barjermetožu vai citu nehormonālu kontracepcijas metožu izmantošana, ja vienlaikus tiek lietots ritonavīrs kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Ritonavīrs ar lielu varbūtību mainīs dzemdes asiņošanas raksturojumu un mazinās estradiolu saturošo pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Imūnsupresanti				
Ciklosporīns, takrolīms, everolīms	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama ciklosporīna, takrolīma vai everolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi				
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija. Ritonavīra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori				
Avanafilis	50, viena deva	600 q12h	↑ 13 reizes	↑ 2,4 reizes

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
	Avanafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Sildenafilis	100, viena deva	500 q12h	↑ 11 reizes	↑ 4 reizes
	Vienlaicīga sildenafilis lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi, un nekādos apstākļos sildenafilis deva nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Tadalafils	20, viena deva	200 q12h	↑ 124%	↔
	Vienlaicīga tadalafila lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi samazinātā devā, nepārsniedzot 10 mg tadalafila 72 stundās un pastiprināti uzraugot, vai nerodas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju, tadalafils tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru, skatīt tadalafila zāļu aprakstu.			
Vardenafils	5, viena deva	600 q12h	↑ 49 reizes	↑ 13 reizes
	Vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Sedatīvie/miega līdzekļi				
Klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, perorāli un parenterāli lietots midazolāms	Ir liela varbūtība, ka vienlaicīga ritonavīra lietošana var paaugstināt klorazepāta, diazepāma, estazolāma un flurazepāma koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar ritonavīru var izraisīt stipru šī benzodiazepīna koncentrācijas palielināšanos. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ritonavīra un benzodiazepīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Ņemot vērā datus par citiem CYP3A4 inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka iekšķīgi lietota midazolāma gadījumā. Tāpēc ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, ritonavīru lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Dati par parenterāli ievadīta midazolāma lietošanu vienlaikus ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina par iespējamu midazolāma līmeņa paaugstināšanos plazmā 3 – 4 reizes. Ja ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina ciešu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.			
Triazolāms	0,125 viena deva	200, 4 devas	↑ >20 reizes	↑ 87%

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Petidīns	50 viena perorāla deva	500 q12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidīna metabolīts			↑ 47%	↑ 87%
	Petidīna un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta paaugstinātās metabolīta – norpetidīna – koncentrācijas dēļ, kuram piemīt gan atsāpinoša, gan CNS stimulējoša darbība. Paaugstināta norpetidīna koncentrācija var palielināt ietekmes risku uz CNS (piemēram, krampjus), skatīt 4.3. apakšpunktu.			
Alprazolāms	1, viena deva	200 q12h, 2 dienas	↑2,5 reizes	↔
		500 q12h, 10 dienas	↓ 12%	↓ 16%
	Pēc ritonavīra lietošanas sākšanas alprazolāma metabolisms tika nomākts. Pēc ritonavīra lietošanas 10 dienas netika novērota nekāda inhibējoša ietekme uz ritonavīru. Piesardzība jāievēro dažas pirmās dienas, kad alprazolāms tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, pēc tam sākas alprazolāma metabolisma indukcija.			
Buspīrons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama buspīrona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Buspīronu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Miega zāles				
Zolpidēms	5	200, 4 devas	↑ 28%	↑ 22%
	Zolpidēmu un ritonavīru drīkst lietot vienlaicīgi, uzmanīgi kontrolējot, vai nerodas pārmērīga sedācija.			
Smēķēšanas atmešana				
Bupropions	150	100 q 12h	↓22%	↓ 21%
	150	600 q 12h	↓ 66%	↓ 62%
	Bupropionu primāri metabolizē CYP2B6. Lietojot bupropionu vienlaicīgi ar atkārtotām ritonavīra devām, ir paredzams, ka pazemināsies bupropiona līmenis. Uzska, ka šī iedarbība parāda bupropiona metabolisma indukciju. Tomēr, tā kā ritonavīrs arī inhibē CYP2B6 <i>in vitro</i> , ieteicamo bupropiona devu nevajag pārsniegt. Pretstatā ilgstošai ritonavīra lietošanai, pēc īslaicīgas mazu ritonavīra devu (200 mg divreiz dienā 2 dienas) lietošanas nebija nozīmīgas mijiedarbības ar bupropionu, kas liecina, ka bupropiona koncentrācija var samazināties vairākas dienas pēc vienlaicīgas ritonavīra lietošanas sākšanas.			
Steroīdi				
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons	Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalējamo vai intranazālo flutikazona propionātu, ziņots par sistēmisku kortikosteroīdu iedarbību, tai skaitā par Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (iepriekš minētajā pētījumā konstatēts, ka kortizola			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
	līmenis plazmā pazeminājās pa 86%); līdzīga iedarbība iespējama arī ar citiem kortikosteroīdiem, ko metabolizē CYP3A, piemēram, ar budezonīdu un triamcinolonu. Tāpēc vienlaicīga ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja un šo glikokortikoīdu lietošana nav ieteicama, ja vien iespējamais ārstēšanas guvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver glikokortikoīdu devas samazināšana, rūpīgi kontrolējot, vai neparādās lokāla un sistēmiska iedarbība, vai jāsāk lietot glikokortikoīds, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Turklāt glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.			
Deksametazons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama deksametazona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Deksametazonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Prednizolons	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	Prednizolonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Metabolīta prednizolona AUC pēc 4 un 14 ritonavīra lietošanas dienām palielinājās attiecīgi pa 37% un 28%.			
Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija				
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu. Pacientiem, kurus ārstē ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).			
	NN: Nav noskaidrots. 1. Pamatojoties uz paralēlu grupu salīdzinājumu 2. Sulfametoksazols tika lietots kopā ar trimetoprimu.			

Ir ziņojumi par ietekmi uz sirdi un nervu sistēmu, lietojot ritonavīru vienlaikus ar dizopiramīdu, meksiletīnu vai nefazodonu. Nevar izslēgt zāļu mijiedarbības iespējamību.

Papildus iepriekš minētajai mijiedarbībai jāņem vērā arī pastiprinātas terapeitiskās un toksiskās iedarbības varbūtība vienlaicīgi lietoto zāļu saistīšanās aizstāšanas dēļ ar olbaltumvielām, jo ritonavīrs izteikti saistās ar olbaltumvielām.

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodama arī vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā.

Protonu sūkņa inhibitori un H₂-receptoru antagonisti

Protonu sūkņa inhibitori un H₂-receptoru antagonisti (piemēram, omeprazols vai ranitidīns) var samazināt vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru koncentrāciju. Specifisku informāciju par vienlaicīgi lietotu skābi samazinošu līdzekļu ietekmi skatīt vienlaicīgi lietota proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Balstoties uz mijiedarbības pētījumiem ar ritonavīru, vienlaicīgi lietotiem proteāzes inhibitoriem (Lopinavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs), vienlaicīga omeprazola vai ranitidīna lietošana būtiski neietekmē

ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja efektivitāti, neraugoties uz nelielām iedarbības izmaiņām (apmēram 6 – 18%).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Grūtniecības laikā ar ritonavīru ārstēts liels grūtnieču skaits (6100 dzīvi dzimušie), no kuriem 2800 dzīvi dzimušie tika pakļauti ietekmei pirmajā trimestrī. Šie dati pārsvarā attiecas uz iedarbību, kad ritonavīrs tika lietots nevis terapeitiskās devās, bet kā citu proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātājs kombinētā terapijā un mazākās devās. Šie dati neliecina par biežākiem iedzimtiem defektiem, salīdzinot ar sastopamību, kas novērota kopējās populācijas iedzimtu defektu uzraudzības sistēmās. Dati par dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Norvir, ja klīniski nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

Ritonavīrs nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (PKL). Tāpēc ārstēšanas laikā jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētie dati pierāda, ka ritonavīrs izdalās cilvēka pienā.

Nav informācijas par ritonavīra ietekmi zīdaiņiem, kas baroti ar krūti vai zāļu ietekmi uz piena izdalīšanos. Ņemot vērā iespējamus riskus (1) HIV transmisijai (HIV negatīviem zīdaiņiem), (2) vīrusa rezistences attīstībai (HIV pozitīviem zīdaiņiem) un (3) nopietnām blakusparādībām zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, sievietēm ar HIV, kas lieto Norvir, nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

Fertilitāte

Dati par ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja nelabvēlīgu ritonavīra ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Reibonis ir zināma blakusparādība, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādības, kas saistītas ar ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu, ir atkarīgas no konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora. Informāciju par blakusparādībām meklējiet konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Blakusparādības pieaugušiem pacientiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma ritonavīru monoterapijā vai kombinācijās ar citām pretretrovīrusu zālēm bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (tai skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā (augšdaļā, apakšdaļā)), neiroloģiski traucējumi (tai skaitā parestēzija un mutes parestēzija) un nogurums/nespēks.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ziņots par tālāk minētajām vidēji smagām vai smagām blakusparādībām ar iespējamu vai varbūtēju saistību ar ritonavīra lietošanu. Katrā sastopamības grupā blakusparādības norādītas smaguma pakāpes samazināšanās secībā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100 - < 1/10$); retāk ($\geq 1/1000 - < 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības, kurām sastopamības biežums norādīts kā nav zināms, tika atklātas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā		
Sistēmu orgānu klase	Biežums	Blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts leukocītu skaits, pazemināts hemoglobīns, samazināts neitrofilu skaits, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, trombocitopēnija
	Retāk	Palielināts neitrofilu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība, tai skaitā nātrene un sejas tūska
	Reti	Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, podagra, tūska un perifēra tūska, dehidratācija (parasti saistīta ar kuņģa-zarnu trakta simptomiem)
	Retāk	Cukura diabēts
	Reti	Hiperglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Garšas sajūtas traucējumi, mutes un perifēra parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija
	Bieži	Bezmiegs, trauksme, apjukums, uzmanības traucējumi, gībonis, krampji
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, hipotensija, tai skaitā ortostatiska hipotensija, perifēra salšanas sajūta
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Faringīts, orofaringeālas sāpes, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), slikta dūša, caureja (tai skaitā smaga ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem), vemšana, gremošanas traucējumi
	Bieži	Anoreksija, vēdera pūšanās, mutes čūlas, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, gastroezofagāla refluksa slimība, pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatīts (tai skaitā paaugstināts ASAT, ALAT, GGT līmenis), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (tai skaitā dzelte)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Nieze, izsitumi (tai skaitā eritematozi un makulopapulāri)
	Bieži	Akne
	Reti	Stīvensa – Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artalģija un muguras sāpes
	Bieži	Miozīts, rabdomiolīze, mialģija, miopātija, paaugstināts KFK līmenis

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Pastiprināta urinācija, nieru darbības traucējumi (piemēram, oligūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis)
	Retāk	Akūta nieru mazspēja
	Nav zināmi	Nefrolitiāze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums, tai skaitā astēnija, pietvīkums, karstuma sajūta
	Bieži	Drudzis, ķermeņa masas samazināšanās
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts amilāzes līmenis, pazemināts brīvā un kopējā tiroksīna līmenis
	Retāk	Paaugstināts glikozes līmenis, paaugstināts magnija līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, novērota aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, piecas reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, klīnisks hepatīts un dzelte.

Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - *CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, novērots pankreatīts, arī pacientiem, kuriem attīstījās hipertrigliceridēmija. Daži gadījumi beigušies letāli. Pacientiem ar progresējušu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējušu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (*CART*). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

2 gadus veciem un vecākiem bērniem Norvir drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Informācija par akūtu ritonavīra pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Viens pacients klīniskos pētījumos lietoja ritonavīru 1500 mg dienā 2 dienas un ziņoja par parestēziju, kas izzuda samazinot devu. Ziņots par nieru mazspējas gadījumu ar eozinofiliju.

Dzīvniekiem (žurkām un pelēm) novērotās toksiskuma pazīmes bija aktivitātes mazināšanās, ataksija, dispnoja un trīce.

Ārstēšana

Ritonavīra pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav. Ritonavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji uzturoši pasākumi, tai skaitā dzīvībai svarīgo orgānu darbības kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ņemot vērā zāļu šķīdības īpašības un transintestinālas eliminācijas iespēju, ārstējot pārdozēšanu, ieteicams veikt kuņģa skalošanu un lietot aktivēto ogli. Tā kā ritonavīrs tiek plaši metabolizēts aknās un plaši saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka dialīze nodrošina nozīmīgu zāļu izvadi no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, proteāzes inhibitori ATKĶ kods: J05A E03.

Ritonavīra izraisītā farmakokinētikas pastiprināšana pamatojas uz ritonavīra kā spēcīga CYP3A mediētā metabolisma inhibitora darbību. Pastiprināšanas pakāpe ir saistīta ar vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolisma ceļu un vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora ietekmi uz ritonavīra metabolismu. Maksimālā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolisma inhibīcija visbiežāk tiek sasniegta ar 100 mg līdz 200 mg ritonavīra dienā, un tā ir atkarīga no vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora.

Ritonavīrs ir perorāli aktīvs peptidomimētisks HIV–1 un HIV–2 aspartilproteāzes inhibitors. HIV proteāzes nomākšana padara enzīmu nespējīgu pārveidot *gag-pol* poliproteīna priekšteci, kas noved pie morfoloģiski nenobriedušu HIV daļiņu, kas nav spējīgas sākt jaunu infekcijas ciklu, veidošanās. Ritonavīram piemīt selektīva afinitāte pret HIV proteāzi, kā arī neliela inhibējoša aktivitāte pret cilvēka aspartilproteāzi.

Papildus informāciju par ritonavīra ietekmi uz vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolismu skatīt konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvās vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 45 veseliem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 5,5 (7,6) lietojot 400 mg ritonavīra divreiz dienā. 3. dienā ritonavīra darbība bija apmēram 1,5 reizes stiprāka nekā novērots pēc 600 mg lietošanas divreiz dienā līdzsvara stāvoklī. Nevienam dalībniekam QTcF nepalielinājās par ≥ 60 msec no sākotnējā vai QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 msec sliekšni.

Šajā pašā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,0 msec līdz 24,0 msec 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 252 msec un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rezistence

In vitro tika atlasīti un no pacientiem, kas ārstēti ar terapeitiskām ritonavīra devām, izolēti pret ritonavīru rezistenti HIV-1 izolāti.

Ritonavīra pretretrovīrusu darbības pavājināšanās primāri ir saistīta ar proteāzes mutācijām V82A/F/T/S un I84V. Citu mutāciju uzkrāšanās proteāzes gēnā (tai skaitā 20., 33., 36., 46., 54., 71. un 90. pozīcijā) arī var veicināt ritonavīra rezistenci. Kopumā, ar ritonavīra rezistenci saistītajām mutācijām uzkrājoties, krustotās rezistences dēļ jutība pret atsevišķiem citiem proteāzes inhibitoriem var mazināties. Specifiska informācija par proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu atbildreakciju pret citiem proteāzes inhibitoriem, jāmeklē šo līdzekļu zāļu aprakstā vai oficiālajos regulārajos atjauninājumos.

Klīniskās farmakodinamikas dati

Ritonavīrs sākotnēji tika izstrādāts un apstiprināts kā atsevišķs pretretrovīrusu līdzeklis ar maksimālo dienas devu 1200 mg. Pašreizējās ārstēšanas vadlīnijās ieteikts lietot ritonavīru kā citu proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātāju mazākās dienas devās, un visbiežāk to lieto devās no 100 līdz 200 mg/dienā. Vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru zāļu aprakstos ir aprakstīta ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja klīniskā izstrāde.

Pediatriskā populācija

Atklātā pētījumā ar HIV inficētiem, klīniski stabiliem bērniem, kas tika pabeigts 1998. gadā, pēc 48 ārstēšanas nedēļām konstatēja nozīmīgu nosakāmā RNS līmeņa atšķirību ($p = 0,03$) par labu trīskāršai ārstēšanas shēmai (ritonavīrs, zidovudīns un lamivudīns).

2003. gadā pabeigtā pētījumā 50 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 4 nedēļām līdz diviem gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu, saņēma 350 - 450 mg/m² ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar 160 mg/m² zidovudīna ik pēc 8 stundām un 4 mg/kg lamivudīna ik pēc 12 stundām. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 72% un 36% pacientu sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā par ≤ 400 kopijām/ml attiecīgi 16. un 104. nedēļā. Atbildreakcija, lietojot abas dozēšanas shēmas, kā arī visās pacientu vecuma grupās bija līdzīga.

2000. gadā pabeigtā pētījumā 76 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu un/vai stavudīnu, saņēma 350 vai 450 mg/m² ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar lamivudīnu un stavudīnu. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 50% un 57% pacientu no 350 un 450 mg/m² devu grupām, attiecīgi, sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā līdz ≤ 400 kopijām/ml 48. nedēļā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nav ritonavīra zāļu formas parenterālai ievadei, tādēļ uzsūkšanās apjoms un absolūtā bioloģiskā pieejamība nav noteikta. Ritonavīra farmakokinētiku, lietojot daudzkārtēju devu veidā, pētīja HIV pozitīviem pieaugušiem brīvprātīgajiem, paraugus ņemot pēc ēšanas. Lietojot daudzkārtējas devas, ritonavīra uzkrāšanās ir nedaudz mazāka nekā varētu būt, ņemot vērā datus par vienreizējas devas lietošanu, jo atkarībā no laika un devas palielinās šķietamais klīrenss (Cl/F). Konstatēja, ka laika gaitā ritonavīra vidējā minimālā koncentrācija mazinās, iespējams, enzīma indukcijas dēļ, bet tā stabilizējās 2. terapijas nedēļas beigās. Palielinot devu, laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (t_{max}) nemainījās (aptuveni 4 stundas). Nieru klīrenss vidēji bija $< 0,1$ l/h, un tas bija salīdzinoši nemainīgs visā devu diapazonā.

Farmakokinētikas raksturlielumi ritonavīra monoterapijas gadījumā, lietojot dažādas dozēšanas shēmas, parādīti šajā tabulā.

Ritonavīra dozēšanas shēma				
	100 mg reizi dienā	100 mg divreiz dienā ¹	200 mg reizi dienā	200 mg divreiz dienā
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{trough} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 vai 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 Raksturlielumi izteikti kā ģeometriskie vidējie. Piezīme: ritonavīrs visu norādīto lietošanas shēmu ietvaros tika lietots pēc ēšanas.

Ritonavīra un indinavīra farmakokinētiskā mijiedarbība tika novērtēta 5 grupās veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem randomizētā, atklātā pētījumā ar vairākkārtēju devu. Līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ritonavīrs paaugstināja indinavīra koncentrāciju plazmā, kuras laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās līdz 475% un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās līdz 110%.

Novērtējot ritonavīra un sahinavīra farmakokinētisko mijiedarbību 6 grupās veseliem brīvprātīgajiem vienreizējas devas krusteniskā pētījumā, ritonavīra un sahinavīra vienlaicīga lietošana izraisīja > 50 reizes palielinātu AUC un 22 reizes palielinātu sahinavīra C_{max}.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Vienreizējas 100 mg devas ritonavīra pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas uzņemšana kopā ar mērena tauku satura maltīti (617 kcal, 29% kaloriju no taukiem) tika saistīta ar vidēji lielu ritonavīra AUC un C_{max} samazināšanos, attiecīgi par 23% un 39%, salīdzinot ar tā uzņemšanu tukšā dūšā. Suspensijas uzņemšana kopā ar augsta tauku satura maltīti (917 kcal, 60% kaloriju no taukiem) tika saistīta ar vidēji lielu ritonavīra AUC un C_{max} samazināšanos, attiecīgi par 32% un 49%, salīdzinot ar tā uzņemšanu tukšā dūšā.

Izkliede

Ritonavīra šķietamais izklijes tilpums (V_B/F) pēc vienreizējās 600 mg devas lietošanas ir aptuveni 20 – 40 l. Konstatēja, ka aptuveni 98 – 99% ritonavīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem, kas 1,0 – 100 µg/ml koncentrācijas robežās ir nemainīgs. Ritonavīrs vienlīdz izteikti saistās gan ar cilvēka alfa 1-skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar cilvēka seruma albumīnu (CSA).

Pētot zāļu izklijedi audos ar ¹⁴C-iezīmētu ritonavīru žurkām, konstatēja, ka augstākā ritonavīra koncentrācija ir aknās, virsnierēs, aizkuņģa dziedzerī, nierēs un vairogdziedzerī. Žurku limfmezglos noteiktā attiecība starp zāļu koncentrāciju audos un plazmā ir aptuveni 1, kas liecina par ritonavīra izplatību limfātiskos audos. Smadzenēs ritonavīrs nokļūst minimāli.

Biotransformācija

Konstatēts, ka ritonavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, galvenokārt, izozīms CYP3A4 un mazākā mērā CYP2D6 izoforma. Pētījumos ar dzīvniekiem, kā arī *in vitro* eksperimentos ar cilvēku aknu mikrosomām konstatēja, ka ritonavīrs tiek pakļauts galvenokārt oksidatīvam metabolismam. Cilvēkam noteica 4 ritonavīra metabolītus. Izopropiltiazola oksidēšanās metabolīts (M–2) ir galvenais metabolīts un tam piemīt pamatsavienojumam līdzīga pretvīrusu aktivitāte. Tomēr M–2 metabolīta AUC bija aptuveni 3% no pamatsavienojuma AUC.

Konstatēts, ka mazām ritonavīra devām ir fundamentāla ietekme uz citu proteāzes inhibitoru (un citām CYP3A4 metabolizētām zālēm) farmakokinētiku, un citi proteāzes inhibitori var ietekmēt ritonavīra farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Cilvēku pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu ritonavīru konstatēja, ka ritonavīra eliminācija notiek galvenokārt caur hepatobiliāro sistēmu; aptuveni 86% radioaktīvā elementa konstatēja izkārnījumos, no kura daļa, iespējams, bija neabsorbēts ritonavīrs. Šajos pētījumos netika atklāts, ka eliminācija caur nierēm būtu galvenais ritonavīra eliminācijas ceļš. Līdzīgus rezultātus ieguva pētījumos ar dzīvniekiem.

Īpašas pacientu grupas

Nekonstatēja klīniski nozīmīgas AUC vai C_{max} atšķirības vīriešiem un sievietēm. Ritonavīra farmakokinētiskie raksturlielumi nebija statistiski nozīmīgi atkarīgi no ķermeņa masas vai muskuļu masas. 50 līdz 70 gadus veciem pacientiem, kuri lietoja 100 mg ritonavīra vienlaikus ar Lopinavīru vai lielāku ritonavīra devu nekombinējot to ar citu proteāzes inhibitoru, novēroja līdzīgas ritonavīra plazmas koncentrācijas, kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ritonavīra iedarbība pēc daudzkārtēju ritonavīra devu lietošanas veseliem brīvprātīgiem (500 mg divreiz dienā) un cilvēkiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju (A un B grupa atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai, 400 mg divreiz dienā) pēc devas normalizēšanas starp abām grupām būtiski neatšķīrās.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ritonavīra farmakokinētikas raksturlielumi nav pētīti. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav gaidāmas nekādas ritonavīra kopējā organisma klīrensa pārmaiņas.

Pediatriskā populācija

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir vecāki par 2 gadiem un kuri saņēma 250 mg/m² – 400 mg/m² zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija bērniem, lietojot 350 – 400 mg/m² zāļu divreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot 600 mg zāļu (aptuveni 330 mg/m²) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m²) par 2 gadiem vecākiem bērnu vecuma pacientiem bija aptuveni 1,5 – 1,7 reizes ātrāks nekā pieaugušiem indivīdiem.

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem un kuri saņēma 350 mg/m² – 450 mg/m² zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija šajā pētījumā bija ļoti dažāda un nedaudz zemāka nekā tā, kas tika konstatēta pieaugušajiem, kuri saņēma 600 mg (aptuveni 330 mg/m²) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m²) samazinājās līdz ar vecumu, un tā vidējais raksturlielums par 3 mēnešiem jaunākiem bērniem bija 9,0 l/h/m², 7,8 l/h/m² bērniem no 3 līdz 6 mēnešu vecumam un 4,4 l/h/m² bērniem no 6 līdz 24 mēnešu vecumam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka galvenie mērķa orgāni ir aknas, tīkls, vairogdziedzeris un nieres. Aknās novēroja hepatocelulāro, biliāro un fagocitāro elementu pārmaiņas ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Tīkls pigmentepitēlija (RPE – *retinal pigment epithelium*) hiperplāziju un tīkls deģenerāciju novēroja visos ritonavīra pētījumos ar grauzējiem, bet šādas pārmaiņas nekonstatēja suņiem. Ultrastrukturāli pierādījumi liecina, ka šīs tīkls pārmaiņas var attīstīties sekundāri fosfolipidozes dēļ. Tomēr klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja zāļu izraisītas pārmaiņas acīs. Vairogdziedzera pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc ritonavīra lietošanas pārtraukšanas. Klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera funkcionālo testu novirzes. Žurkām konstatēja nieru pārmaiņas – tubulāru deģenerāciju, hronisku iekaisumu un proteīnūriju, un tās ir saistāmas ar sugai specifisku spontānu slimību. Turklāt klīniskos pētījumos nekonstatēja klīniski nozīmīgas patoloģiskas nieru pārmaiņas.

Toksiska ietekme uz attīstību žurkām (embrioletalitāte, samazināta augļa ķermeņa masa un pārkaulošanās aizkavēšanās, kā arī viscerālas pārmaiņas, tai skaitā aizkavēta sēklinieku noslīdēšana) radās galvenokārt gadījumos, kad deva bija toksiska mātei. Toksiska ietekme uz attīstību trušiem

(embrioletalitāte, samazināts metiens un samazināta augļa ķermeņa masa) radās gadījumos, kad deva bija toksiska mātei.

Ritonavīram nekonstatēja mutagēniskas vai klastogēniskas īpašības, veicot vairākus *in vitro* un *in vivo* testus, to vidū Eimsa bakteriālo atgriezenisko mutāciju testu ar *S. typhimurium* un *E. coli*, peļu limfomas testu, peļu kodoliņu testu un hromosomu aberāciju testu ar cilvēka limfocītiem.

Ilgtermiņa kancerogēnēzes pētījumos ar pelēm un žurkām ritonavīram konstatēja šīm sugām specifisku tumorogēnisku iedarbību, bet tā nav nozīmīga cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kopovidons
Sorbitāna laurāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

Pēc samaisīšanas ar ēdienu vai šķidrumu, atbilstoši 4.2. apakšpunkta norādījumiem, izlietot 2 stundu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polietilēna / alumīnija / polietilēna tereftalāta folijas paciņas. 30 paciņas vienā kartona iepakojumā. Iepakojumā ir arī trauciņš maisījuma pagatavošanai un divas 10 ml kalibrētas perorālās dozēšanas šļirces.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Detalizētu informāciju par Norvir pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanu un lietošanu pacientiem vai aprūpētajam skatīt lietošanas instrukcijas 3. punktā.

Uzņemšana ar uzturu

- Uzberiet katras paciņas saturu uz mazas porcijas mīksta ēdiena (piemēram, ābolu biezeņa vai vaniļas pudiņa). Izlietojiet visu mīkstā ēdiena maisījumu 2 stundu laikā.

Uzņemšana ar šķidrumu

Katras paciņa saturu jāizšķīdina 9,4 ml šķidruma (ūdens, šokolādes piena vai bērnu pārtikas), iegūstot gala koncentrāciju 10 mg/ml. Pacients/ aprūpētais ir jāinstruē, ka jāvadās pēc šādām norādēm:

- Perorālās dozēšanas šļirce un trauciņš maisījuma pagatavošanai pirms pirmās lietošanas reizes jāizmazgā ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli, pēc tam jānoskalo un jāļauj nožūt.
- Ievelciet pievienotajā perorālās dozēšanas šļircē 9,4 ml šķidruma, atbrīvojieties no gaisa burbuļiem un ielejiet šķidrumu trauciņā, kas paredzēts maisījuma pagatavošanai. Mērījumi jāveic ml, izmantojot šļirci.
- Ieberiet visu 1 paciņas saturu (100 mg) trauciņā maisījuma pagatavošanai.

- Aizveriet vāciņu un spēcīgi sakratiet vismaz 90 sekundes, līdz maisījums izšķīdis vienmērīgi.
- Ļaujiet šķidrumam pastāvēt 10 minūtes, lai pazūd lielākā daļa burbuļu.
- Izmantojiet pievienoto perorālās dozēšanas šļirci, lai izmērītu un lietotu paredzēto ml tilpumu (skatiet 4.2. apakšpunktu). Pirms devas lietošanas pārliedzinieties, ka šķidrumā nav burbuļu.
- Tiklīdz pulveris ir samaisīts, sagatavotā suspensija jāizlieto 2 stundu laikā.
- Izmetiet trauciņā atlikušo maisījumu.
- Perorālās dozēšanas šļirce un trauciņš maisījuma pagatavošanai tūlīt pēc lietošanas jāizmazgā ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli.
- Ja šļirce salūst vai to kļūst grūti izmantot, izmetiet to un lietojiet jaunu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/96/016/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1996. gada 26. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg ritonavīra (*ritonavirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Balta, ovāla, ar iespaidumu “NK” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ritonavīrs ir indicēts kā vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātājs pretretrovīrusu kombinētās terapijas ietvaros pacientiem, kas inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu-1 (HIV-1) (pieaugušie un bērni, kas ir 2 gadus veci vai vecāki) (skatīt 4.2., 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ritonavīru drīkst izrakstīt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Ritonavīra apvalkotās tabletes lieto iekšķīgi, kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Norvir apvalkotās tabletes jānorij veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Devas

Kad ritonavīru lieto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem, jāņem vērā konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksts (ZA).

Tālāk minētie HIV-1 proteāzes inhibitori apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju norādītajās devās.

Pieaugušajiem:

300 mg atazanavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā

700 mg fosamprenavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā

Lopinavīra un ritonavīra kombinētā zāļu formā (lopinavīrs/ritonavīrs) 400 mg/100 mg vai 800 mg/ 200 mg

500 mg tipranavīra divreiz dienā kopā ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā. Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši terapiju, tipranavīru nedrīkst lietot kopā ar ritonavīru.

600 mg darunavīra divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (*ART*). Dažiem pacientiem, kuri jau iepriekš saņēmuši *ART*, var lietot 800 mg darunavīra vienu reizi dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienu reizi dienā. Sīkāku informāciju par lietošanu vienu reizi dienā pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši *ART*, skatīt darunavīra zāļu aprakstā.

800 mg darunavīra vienreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši *ART*.

Bērniem un pusaudžiem

Ritonavīru iesaka bērniem no 2 gadu vecuma. Tālākos norādījumus par devām lasiet citu proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā, kuri apstiprināti lietošanai kopā ar ritonavīru.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētikas dati liecināja, ka ritonavīra devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ritonavīrs primāri tiek metabolizēts aknās, tāpēc tas var būt piemērots uzmanīgai lietošanai par farmakokinētikas pastiprinātāju pacientiem ar nieru mazspēju, ņemot vērā konkrēto proteāzes inhibitoru, ar ko to lieto kopā. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir nenožīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama ritonavīra kopējā organisma klīrensa samazināšanās.

Aknu darbības traucējumi

Ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju nedrīkst dot pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav veikti farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar stabiliem, smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bez dekompensācijas, tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jo iespējams paaugstināts vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora līmenis. Konkrēti ieteikumi par ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir atkarīgi no proteāzes inhibitora, ar ko tas tiek lietots vienlaikus. Konkrētu informāciju par devām šai pacientu grupai lasiet vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Norvir drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1 un 5.2 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem ar dekompensētu aknu slimību.

In vitro un *in vivo* pētījumos pierādīts, ka ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A un CYP2D6 mediēto biotransformāciju inhibitors. Ritonavīra enzīmus modulējošā iedarbība var būt atkarīga no devas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tālāk minēto zāļu lietošana ir kontrindicēta, ja tās lieto kopā ar ritonavīru, un, ja vien nav norādīts citādi, kontrindikācija pamatojas uz ritonavīra spēju inhibēt vienlaicīgi lietoto zāļu metabolismu, izraisot palielinātu vienlaicīgi lietoto zāļu kopējo iedarbību un klīniski nozīmīgu blakusparādību risku:

Zāļu grupa	Zāles šajā grupā	Pamatojums
Vienlaicīgi lietoto zāļu līmenis paaugstinās vai samazinās		
α_1 -adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretsāpju līdzekļi	Petidīns, propoksifēns	Paaugstināta norpetidīna un propoksifēna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās smaga elpošanas nomākuma vai hematoloģisku noviržu, vai citu nopietnu šiem līdzekļiem raksturīgu blakusparādību risks.
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža līdzekļi	Neratinibs	Paaugstināta neratinība koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas pielāgošanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiskie līdzekļi	Amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Paaugstināta amiodarona, bepridīla, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona, hinidīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās aritmiju vai citu nopietnu šo līdzekļu blakusparādību risks.
Antibiotiskie līdzekļi	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes un ritonavīra koncentrācija plazmā.
Prethistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks.
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Antipsihotiskie/ neiroleptiskie līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Klozapīns, pimožīds	Paaugstināta klozapīna un pimožīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu hematoloģisku noviržu un citu nopietnu blakusparādību risks.
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaicīga lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda atvasinājumi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju.
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisapīds	Paaugstināta cisapīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks.

Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi		
HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tai skaitā rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārneses proteīna (MTP) inhibitori	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
PDE5 inhibitori	Avanafils	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilis	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilis koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilis lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafils	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Nomierinošie/miega līdzekļi	Klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi lietots midazolāms un triazolāms	Paaugstināta klorazepāta, diazepāma, estazolāma, flurazepāma, iekšķīgi lietota midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītas pārmērīgas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. (Par piesardzību, lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu)
Ritonavīra līmenis pazeminās		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāli (<i>Hypericum perforatum</i>) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Ritonavīru izmanto kā farmakokinētikas pastiprinātāju kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem. Jāņem vērā visi norādījumi un brīdinājumi, kas attiecas uz šo konkrēto proteāzes inhibitoru, tāpēc jālasa konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksts.

Ritonavīrs neizārstē HIV-1 infekciju vai AIDS. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, var turpināt attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV-1 infekcijas komplikācijas. Tāpēc pacientiem jāatrodas ārstu, kuriem ir pieredze ar HIV saistītu slimību ārstēšanā, ciešā klīniskā uzraudzībā.

Pacienti ar vienlaicīgām slimībām

Pacienti ar hronisku caureju vai malabsorbciju

Ja sākas caureja, ieteicama papildu uzraudzība. Salīdzinoši bieži sastopamā caureja ārstēšanas laikā ar ritonavīru var pasliktināt ritonavīra vai citu vienlaicīgi lietoto zāļu uzsūkšanos un vājināt iedarbību (samazinātās līdzestības dēļ). Ar ritonavīra lietošanu saistītā smagā un ilgstošā vemšana un/vai caureja var arī pavājināt nieru funkciju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams kontrolēt nieru darbību.

Hemofīlija

Ar proteāžu inhibitoriem ārstētiem A un B tipa hemofīlijas slimniekiem ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem tika papildus ievadīts faktors VIII. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšana ar proteāzes inhibitoriem tika turpināta vai atsākta, ja ārstēšana bija pārtraukta. Atklāta cēloniska sakarība, lai gan darbības mehānisms nav noskaidrots. Tāpēc hemofīlijas slimniekiem jāpaskaidro, ka ir iespējama pastiprināta asiņošana.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pankreatīts

Ja rodas par pankreatītu liecinoši klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai laboratorisko raksturlielumu novirzes (piemēram, paaugstināti seruma lipāzes vai amilāzes raksturlielumi), jāpārbauda pankreatīta diagnoze. Pacientiem, kuriem novēro šīs pazīmes vai simptomus, jāveic izmeklēšana un jāpārtrauc Norvir terapija, ja tiek uzstādīta pankreatīta diagnoze (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Aknu slimība

Ritonavīru nedrīkst ordinēt pacientiem ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu un tiem, kuri tiek ārstēti ar kombinētu pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Veicot vienlaikus B vai C hepatīta pretvīrusu terapiju, lūdzu, skatīt šo zāļu aprakstus.

Pacientiem ar iepriekš pastāvošu aknu disfunkciju, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts patoloģisku aknu darbības traucējumu sastopamības biežums kombinētas pretretrovīrusu terapijas laikā, un šie pacienti jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana.

Nieru slimība

Ritonavīra nieru klīrenss ir nenožīmīgs, tāpēc ritonavīra kopējā organisma klīrensa samazināšanās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav paredzama (skatīt arī 4.2. apakšpunktu).

Klīniskā praksē lietojot tenofovīra disoproksila fumarātu (DF) ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālo tubulopātiju (tai skaitā Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

PR intervāla pagarināšanās

Ritonavīrs dažiem veseliem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem ritonavīrs jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Ar ritonavīru vienlaicīgi lietoti HIV proteāzes inhibitori

HIV proteāzes inhibitoru mijiedarbības raksturojums, lietojot tos kopā ar ritonavīru mazā devā, ir atkarīgs no konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora.

Informāciju par mehānismiem un iespējamajiem mehānismiem, kas saistīti ar proteāzes inhibitoru mijiedarbības raksturojumu skatīt 4.5. apakšpunktā. Lūdzu lasīt arī proteāzes inhibitora, kura darbība tiek pastiprināta, zāļu aprakstu.

Tipranavīrs

Tipranavīra vienlaicīga lietošana ar 200 mg ritonavīra bija saistīta ar ziņojumiem par klīnisku hepatītu un aknu dekompensāciju, tai skaitā par dažiem letāliem gadījumiem. Pacientiem ar hronisku B hepatītu vai C hepatīta blakusinfekciju jāpievērš īpaša uzmanība, jo šiem pacientiem ir paaugstināts hepatotoksicitātes risks.

Ritonavīra devas mazākas par 200 mg divreiz dienā nedrīkst lietot, jo tās var izmainīt kombinācijas efektivitātes raksturojumu.

Fosamprenavīrs

Fosamprenavīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg divreiz dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var izmainīt šīs kombinācijas lietošanas drošuma profilu, tāpēc tas nav ieteicams.

Atazanavīrs

Atazanavīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg vienu reizi dienā, nav klīniski pārbaudīta. Lielāku ritonavīra devu lietošana var izmainīt atazanavīra drošuma profilu (ietekme uz sirdi, hiperbilirubinēmija), tāpēc nav ieteicama. Tikai tad, ja atazanavīrs ar ritonavīru tiek lietots vienlaicīgi ar efavirenzu, var apsvērt ritonavīra devas palielināšanu līdz 200 mg reizi dienā. Šajā gadījumā nepieciešama stingra klīniskā uzraudzība. Sīkāku informāciju skatīt atazanavīra zāļu aprakstā.

Citas ar ritonavīru vienlaicīgi lietotas nepretretrovīrusu zāles

Ja ritonavīru lieto kā pretretrovīrusu līdzekli, jāņem vērā tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību. Situācijā, kad ritonavīru lieto kā farmakokinētikas pastiprinātāju 100 mg un 200 mg devā, tālāk minētie brīdinājumi un norādījumi par piesardzību var nebūt attiecināmi. Ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, jāņem vērā visi brīdinājumi un norādījumi par piesardzību, kas attiecas uz konkrēto proteāzes inhibitoru, tāpēc jālasa konkrētā proteāzes inhibitora zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts, kur ir norādīts, vai tālāk minētā informācija ir piemērojama.

PDE5 inhibitori

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāordinē sildenafilis vai tadalafilis. Paredzams, ka ritonavīra un šo zāļu vienlaicīga lietošana būtiski palielinās to koncentrāciju un var izraisīt blakusparādības, piemēram, hipotensiju un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir ļoti atkarīgs no CYP3A, tādējādi ritonavīra vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu nav ieteicama palielināta miopātijas, tai skaitā rhabdmiolīzes, riska dēļ. Arī vienlaikus ar atorvastatīnu, ko CYP3A metabolizē mazākā mērā, ritonavīrs jālieto uzmanīgi un mazākā devā. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šis mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportvielas inhibīcijas sekas. Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jālieto mazākā atorvastatīna vai rosuvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, tāpēc mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kolhicīns

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Digoksīns

Īpaša piesardzība jāievēro, ja ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka ritonavīra lietošana vienlaikus ar digoksīnu paaugstinās digoksīna līmeni. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri jau lieto digoksīnu, kad tiek sākta ritonavīra lietošana, digoksīna deva jāsamazina līdz pusei no pacienta normālās devas, un pacients vairākas nedēļas pēc vienlaicīgās ritonavīra un digoksīna lietošanas sākuma jānovēro rūpīgāk nekā parasti.

Pacientiem, kuri jau lieto ritonavīru, kad tiek sākta digoksīna lietošana, digoksīna deva jāpalielina lēnāk nekā parasti. Šajā periodā digoksīna līmenis jākontrolē intensīvāk nekā parasti, pēc nepieciešamības koriģējot devu, pamatojoties uz klīniskajām, elektrokardiogrāfiskajām un digoksīna līmeņa atradēm.

Estinilestradiols

Lietojot ritonavīru terapeitiskās vai mazās devās, jāizmanto barjermetodes vai citas nehormonālas kontracepcijas metodes, jo ritonavīrs ar lielu varbūtību mazina iedarbību un maina dzemdes asiņošanas veidu, kad to lieto vienlaikus ar estradiolu saturošiem pretapaugļošanās līdzekļiem.

Glikokortikoīdi

Vienlaicīga ritonavīra un flutikazona vai citu glikokortikoīdu, ko metabolizē CYP3A4, lietošana nav ieteicama, ja vien iespējamais ārstēšanas guvums neatsver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības, tai skaitā Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trazodons

Īpaša piesardzība jāievēro, ja ritonavīrs tiek ordinēts pacientiem, kuri lieto trazodonu. Trazodons ir CYP3A4 substrāts, un paredzams, ka lietošana vienlaikus ar ritonavīru paaugstinās trazodona līmeni. Atsevišķas devas mijiedarbības pētījumos veseliem brīvprātīgajiem novērotās blakusparādības ir slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģibonis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rivaroksabāns

Palielinātā asiņošanas riska dēļ nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Riociguats

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties riociguata iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorapaksars

Vienlaicīga ritonavīra lietošana nav ieteicama, jo var pastiprināties vorapaksara iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bedahilīns

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc no bedahilīna lietošanas kopā ar ritonavīru jāizvairās, tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīds

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ritonavīram piemīt augsta afinitāte pret vairākām citohroma P450 (CYP) izoformām, un tas var nomākt oksidēšanos šādā secībā: CYP3A4 > CYP2D6. Lietojot vienlaikus ritonavīru un zāles, kuras primāri metabolizē galvenokārt CYP3A, var palielināties šo citu zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Attiecībā uz atsevišķām zālēm (piemēram, alprazolāmu) ritonavīra inhibējošā ietekme uz CYP3A4 ar laiku var mazināties. Ritonavīram piemīt arī augsta afinitāte pret P glikoproteīnu, tas var inhibēt šo transportvielu. Ritonavīra kavējošā ietekme (kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem vai bez tiem) uz P-gp aktivitāti ar laiku var mazināties (piemēram, digoksīns un feksofenadīns – skatīt tabulu “Ritonavīra ietekme uz nepretretrovīrusu zālēm”). Ritonavīrs var inducēt glikuronidāciju un oksidāciju ar CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, tādējādi palielinot dažu zāļu biotransformāciju, kuras tiek metabolizētas šajā lokā un var samazināt šo zāļu sistēmisko ietekmi, kas var samazināt vai saīsināt to terapeitisko darbību.

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodamā arī vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Zāles, kas ietekmē ritonavīra līmeni

Lietojojot vienlaikus ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem augu preparātiem, var mazināties ritonavīra līmenis serumā, jo divšķautņu asinszāle inducē zāles metabolizējošos enzīmus. Tādēļ divšķautņu asinszāli saturošus augu preparātus nedrīkst lietot kombinācijā ar ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāli, tās lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles lietošanu, var palielināties ritonavīra līmenis. Var būt nepieciešams pielāgot ritonavīra devu. Enzīmus inducējošā iedarbība var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Noteiktas vienlaicīgi lietotas zāles (piemēram, fenitoīns un rifampicīns) var ietekmēt ritonavīra līmeni serumā. Šī mijiedarbība norādīta zāļu mijiedarbības tabulās tālāk.

Zāles, ko ietekmē ritonavīra lietošana

Mijiedarbība starp ritonavīru un proteāzes inhibitoriem, pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus, un citām nepretretrovīrusu zālēm norādīta turpmākajās tabulās. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar proteāzes inhibitoriem					
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C_{min}
Atazanavīrs	300 reizi 24h	100 reizi 24h	Atazanavīrs Atazanavīrs ¹	↑ 86% ↑ 2 reizes	↑ 11 reizes ↑ 3-7 reizes
Ritonavīrs paaugstina atazanavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Klīniskos pētījumos ir apstiprināts 300 mg atazanavīra reizi dienā kopā ar ritonavīru 100 mg reizi dienā lietošanas drošums un efektivitāte iepriekš ārstētiem pacientiem. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē atazanavīra zāļu aprakstā.					
Darunavīrs	600, viena deva	100 reizi 12h	Darunavīrs	↑ 14 reizes	
Ritonavīrs paaugstina darunavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Darunavīru jālieto kopā ar ritonavīru, lai garantētu tā terapeitisko iedarbību. Ritonavīra devas, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā, kopā ar darunavīru nav pētītas. Vairāk informācijas skatīt darunavīra zāļu aprakstā.					
Fosamprenavīrs	700 reizi 12h	100 reizi 12h	Amprenavīrs	↑ 2,4 reizes	↑ 11 reizes
Ritonavīrs paaugstina amprenavīra (no fosamprenavīra) līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Fosamprenavīrs jālieto kopā ar ritonavīru, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Klīniskos pētījumos ir apstiprināts fosamprenavīra 700 mg divreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā lietošanas drošums un efektivitāte. Par 100 mg divreiz dienā lielākas ritonavīra devas kopā ar fosamprenavīru nav pētītas. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē fosamprenavīra zāļu aprakstā.					
Indinavīrs	800 reizi 12h	100 reizi 12h	Indinavīrs ² Ritonavīrs	↑ 178% ↑ 72%	NN NN
Ritonavīrs paaugstina indinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra medīētā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā. Vienlaicīgas ritonavīra (100 mg divreiz dienā) un indinavīra (800 mg divreiz dienā) lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība, jo var palielināties nefrolitiāzes risks.					
Nelfinavīrs	1250 reizi 12h	100 reizi 12h	Nelfinavīrs	↑ 20-39%	NN
Ritonavīrs paaugstina nelfinavīra līmeni serumā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošumu nav noskaidrotas. Minimālu ieguvumu no ritonavīra medīētā farmakokinētikas pastiprinājuma sasniedz ar devām, kas ir lielākas par 100 mg divreiz dienā.					
Tipranavīrs	500 reizi 12h	200 reizi 12h	Tipranavīrs Ritonavīrs	↑ 11 reizes ↓ 40%	↑ 29 reizes NN

Ritonavīrs paaugstina tipranavīra līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Tipranavīrs jālieto kopā ar ritonavīru mazā devā, lai nodrošinātu tā terapeitisko iedarbību. Par 200 mg divreiz dienā mazākas ritonavīra devas nedrīkst lietot kopā ar tipranavīru, jo tās var mainīt šīs kombinācijas efektivitāti. Vairāk informācijas ārstiem jāmeklē tipranavīra zāļu aprakstā.

NN: Nav noteikts.

1. Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 400 mg atazanavīra reizi dienā.
2. Pamatojoties uz krusteniska pētījuma salīdzinājumu ar tikai 800 mg indinavīra trīs reizes dienā.

Zāļu mijiedarbība – ritonavīrs ar pretretrovīrusu līdzekļiem, izņemot proteāzes inhibitorus

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Novērtētās zāles	AUC	C _{min}
Maraviroks	100 reizi 12h	100 reizi 12h	Maraviroks	↑ 161 %	↑ 28%
Ritonavīrs paaugstina maraviroka līmeni serumā CYP3A inhibīcijas dēļ. Maraviroku var lietot kopā ar ritonavīru, lai pastiprinātu maraviroka darbību. Vairāk informācijas skatīt maraviroka zāļu aprakstā.					
Raltegravīrs	400, viena deva	100 reizi 12h	Raltegravīrs	↓ 16%	↓ 1%
Ritonavīra lietošana vienlaikus ar raltegravīru izraisa nelielu raltegravīra līmeņa pazemināšanos.					

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Alfa ₁ -adrenoreceptoru antagonisti				
Alfuzosīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Amfetamīna atvasinājumi				
Amfetamīns	Ritonavīrs, lietojot to kā pretretrovīrusu līdzekli, domājams, inhibēs CYP2D6, un rezultātā paaugstināsies amfetamīna un tā atvasinājumu koncentrācija. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru pretretrovīrusu devās, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).			
Pretsāpju līdzekļi				
Buprenorfīns	16 reizi 24h	100 reizi 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfīns			↑ 33%	↑ 108%
Glikuronīda metabolīti			↔	↔
	Buprenorfīna un tā aktīvā metabolīta līmeņa paaugstināšanās plazmā neizraisa klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas izmaiņas pacientiem, kuriem ir tolerance pret opioīdiem. Tāpēc, ja buprenorfīns un ritonavīrs tiek lietots vienlaikus, šo abu zāļu devas pielāgošana var nebūt nepieciešama. Ritonavīru lietojot kombinācijā ar citu proteāzes inhibitoru un buprenorfīnu, konkrētā dozēšanas informācija jāskatās vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.			
Petidīns, propoksifēns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs norpetidīna un propoksifēna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Fentanils	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Fentanilu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (tai skaitā elpošanas nomākumu).			
Metadons ¹	5, viena deva	500 reizi 12h	↓ 36%	↓ 38%

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Morfīns	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai farmakokinētikas pastiprinātāju, var būt nepieciešama lielāka metadona deva, jo notiek glikuronidācijas indukcija. Var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu, ņemot vērā pacienta klīnisko atbildreakciju pret metadona terapiju. Ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai farmakokinētikas pastiprinātāja vienlaicīgas lietošanas izraisītās glikuronidācijas indukcijas dēļ var pazemināties morfīna līmenis.			
Pretstenokardijas līdzekļi				
Ranolazīns	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Antiaritmiskie līdzekļi				
Amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs amiodarona, bepridila, dronedarona, enkainīda, flekainīda, propafenona un hinidīna koncentrācijas paaugstināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Digoksīns	0,5 viena IV deva	300 reizi 12h, 3 dienas	↑ 86%	NN
	0,4 viena perorāla deva	200 reizi 12h, 13 dienas	↑ 22%	↔
Šo mijiedarbību varētu noteikt ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja vienlaicīgas lietošanas izraisītā P-glikoproteīna mediētās digoksīna izdalīšanās pārmaiņa. Paaugstinātais digoksīna līmenis, kas novērots pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Pretastmas līdzekļi				
Teofilīns ¹	3 mg/kg reizi 8h	500 reizi 12h	↓ 43%	↓ 32%
Lietojot kopā ar ritonavīru, CYP1A2 indukcijas dēļ var būt nepieciešama lielāka teofilīna deva.				
Pretvēža līdzekļi un kināzes inhibitori				
Afatinībs	Viena 20 mg deva	200 reizi 12h/1h pirms	↑ 48%	↑ 39%
	Viena 40 mg deva	200 reizi 12h/vienlaikus	↑ 19%	↑ 4%
	Viena 40 mg deva	200 reizi 12h/6h pēc	↑ 11%	↑ 5%
Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) un ritonavīra izraisītās akūtas P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. AUC un C _{max} palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs. Vienlaicīgi lietojot afatinību un ritonavīru, jāievēro piesardzība (skatīt afatinība ZA). Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām BP.				
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. No abemaciklība un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt ritonavīra iedarbības mazināšanos un iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Lietojot kopā ar ritonavīru, var arī paaugstināties koncentrācija serumā, radot nopietnu blakusparādību, ieskaitot krampju, iespējamību.			
	Ritonavīra lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.			
Ceritinibs	Ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vienlaicīgi lietojot ceritinibu un ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritiniba ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritiniba izraisītām BP.			
Dasatinibs, nilotinibs, vinkristīns, vinblastīns	Lietojot kopā ar ritonavīru, var paaugstināties vinkristīna, vinblastīna koncentrācija serumā, radot potenciālu palielināt blakusparādību biežumam.			
Enkorafenibs	Lietojot kopā ar ritonavīru, var paaugstināties koncentrācija serumā, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafeniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un ritonavīru ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.			
Fostamatinibs	Fostamatiniba un ritonavīra vienlaicīga lietošana var pastiprināt fostamatiniba metabolīta R406 iedarbību, izraisot ar devu saistītas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti, neitropēniju, hipertensiju vai caureju. Ja šādas blakusparādības rodas, ieteikumus par devas samazināšanu skatīt fostamatiniba zāļu aprakstā.			
Ibrutinibs	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties ibrutiniba koncentrācija, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku, un ritonavīru ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.			
Neratinibs	Ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.			
	Vienlaicīga neratiniba un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, ieskaitot hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Venetoklakss	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultāts ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzē (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu).			
	Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu stabilā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā).			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Antikoagulanti				
Dabigatrāna eteksilāts Edoksabāns	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra izraisītās P-gp inhibīcijas dēļ. Jāapsver klīniska novērošana un/vai tiešas darbības perorālo antikoagulantu (<i>direct oral anticoagulants</i> – DOAC) devas samazināšana, ja DOAC, kurus transportē P-gp, bet nemetabolizē CYP3A4, piemēram, dabigatrāna eteksilāts un edoksabāns, tiek lietoti vienlaikus ar ritonavīru.			
Rivaroksabāns	10, viena deva	600 reizi 12h	↑ 153%	↑ 55%
	CYP3A un P-gp inhibīcija izraisa paaugstinātu rivaroksabāna līmeni plazmā un farmakodinamiskās iedarbības pieaugumu, kas var izraisīt palielinātu asiņošanas risku. Tāpēc nav ieteicams lietot ritonavīru pacientiem, kuri saņem rivaroksabānu.			
Vorapaksars	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Vorapaksara lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).			
Varfarīns S-varfarīns R-varfarīns	5, viena deva	400 reizi 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	CYP1A2 un CYP2C9 indukcija izraisa R-varfarīna līmeņa pazemināšanos, bet, S-varfarīnu lietojot kopā ar ritonavīru, novērota maza ietekme uz farmakokinētiku. Pazemināta R-varfarīna līmeņa dēļ var būt pavājināta antikoagulējošā iedarbība, tāpēc, lietojot varfarīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, ieteicams kontrolēt antikoagulācijas raksturlielumus.			
Pretkrampju līdzekļi				
Karbamazepīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Karbamazepīnu lietojot kopā ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļa koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.			
Antidepresanti				
Amitriptilīns, fluoksetīns, imipramīns, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama imipramīna, amitriptilīna, nortriptilīna, fluoksetīna, paroksetīna un sertralīna koncentrācijas palielināšanās. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).			
Dezipramīns	100 viena perorāla deva	500 reizi 12h	↑ 145%	↑ 22%
	2-hidroksimetabolīta AUC un C _{max} samazinājās par attiecīgi 15 un 67%. Lietojot dezipramīnu vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli, ieteicams samazināt dezipramīna devu.			
Trazodons	50, viena deva	200 reizi 12h	↑ 2,4 reizes	↑ 34%
	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, tika konstatēta ar trazodonu saistīto blakusparādību sastopamības palielināšanās. Ja trazodonu lieto kopā ar ritonavīru, kombinācija jālieto uzmanīgi, sākot trazodona lietošanu ar mazāko devu un kontrolējot klīnisko atbildreakciju un panesamību.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Pretpodagras terapija				
Kolhicīns	Lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ir paredzams, ka palielināsies kolhicīna koncentrācija. Ziņots, ka pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, kuri vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un ritonavīru, spēcīgas CYP3A4 un P-gp inhibīcijas dēļ ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.			
Prethistamīna līdzekļi				
Astemizols, terfenadīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās astemizola un terfenadīna koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Feksofenadīns	Ritonavīrs var mainīt P-glikoproteīna mediēto feksofenadīna izdalīšanos, ja to lieto kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, izraisot paaugstinātu feksofenadīna koncentrāciju. Paaugstinātais feksofenadīna līmenis var ar laiku pazemināties, jo sākas indukcija.			
Loratadīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama loratadīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Loratadīnu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Pretinfekcijas līdzekļi				
Fuzidīnskābe	Vienlaicīga ritonavīra lietošana, domājams, paaugstinās gan fuzidīnskābes, gan ritonavīra koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Rifabutīns ¹	150 dienā	500 reizi 12h,	↑ 4 reizes	↑ 2,5 reizes
25- <i>O</i> -dezacetilrifabutīna metabolīts			↑ 38 reizes	↑ 16 reizes
	Atsevišķu proteāzes inhibitoru lietošanas gadījumā var būt indicēta rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg 3 reizes nedēļā, ja ritonavīrs tiek lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Specifiskos ieteikumus lasiet vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par pareizu tuberkulozes ārstēšanu ar HIV inficētiem pacientiem.			
Rifampicīns	Lai gan rifampicīns var inducēt ritonavīra metabolismu, ierobežots datu apjoms liecina, ka tad, kad lielas ritonavīra devas (pa 600 mg divreiz dienā) tiek lietotas kopā ar rifampicīnu, tā papildus inducējošā iedarbība (kopā ar paša ritonavīra) ir maza un augstas devas ritonavīra terapijas gadījumā tai var nebūt klīniski nozīmīgas ietekmes uz ritonavīra līmeni. Ritonavīra ietekme uz rifampicīnu nav zināma.			
Vorikonazols	200 reizi 12h	100 reizi 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāju lietošanas, ja vien ieguvumu un riska attiecības novērtējums pacientam neattaisno vorikonazola lietošanu.			
Atovakvons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inducē glikuronidāciju, tāpēc paredzama atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Atovakvonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Bedahilīns	Pētījumi par mijiedarbību ar atsevišķi lietotu ritonavīru nav pieejami. Mijiedarbības pētījumā, kurā lietoja vienreizēju bedahilīna devu un vairākas lopinavīra/ritonavīra devas, bija par 22 % lielāks bedahilīna zemlīknes laukums (<i>area under curve</i> , AUC). Domājams, ka šāds pieaugums rodas ritonavīra dēļ, un ilgstošas vienlaicīgas lietošanas gadījumā varētu tikt novērota pastiprināta iedarbība. Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).			
Klaritromicīns	500 reizi 12h	200 reizi 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH klaritromicīna metabolīts			↓ 100%	↓ 99%
	Klaritromicīna lielā terapeitiskā loga dēļ pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāsamazina. Par 1 g lielākas klaritromicīna dienas devas nedrīkst lietot vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver klaritromicīna devas samazināšana: pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30 – 60 ml/min, deva jāsamazina pa 50%, pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min, deva jāsamazina pa 75%.			
Delamanīds	Mijiedarbības pētījumu rezultāti par ritonavīra monoterapiju nav pieejami. Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktā zāļu mijiedarbības pētījumā pēc 14 dienas ilgas vienlaicīgas 100 mg lielu delamanīda devu lietošanas divreiz dienā un 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra kombinācijas lietošanas divreiz dienā bija par 30% palielinājusies delamanīda metabolīta DM-6705 iedarbības intensitāte. DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, tādēļ gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka delamanīds jālieto vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).			
Eritromicīns, itrakonazols	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama eritromicīna un itrakonazola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot eritromicīnu vai itrakonazolu vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Ketokonazols	200 dienā	500 reizi 12h	↑ 3,4 reizes	↑ 55%
	Ritonavīrs inhibē CYP3A mediēto ketokonazola metabolismu. Palielinātās gastrointestinālo un aknu blakusparādību sastopamības dēļ jāapsver ketokonazola devas samazināšana, kad to lieto vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju.			
Sulfametoksazols/Trimetoprim ²	800/160, viena deva	500 reizi 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Sulfametoksazola/trimetoprīma devas maiņa vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar ritonavīra terapiju nav vajadzīga.			
Antipsihotiskie/Neiroleptiskie līdzekļi				
Klozapīns, pimoizīds	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs klozapīna vai pimoizīda koncentrācijas palielināšanos plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Haloperidols, risperidons, tioridazīns	Ritonavīrs, lietots kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP2D6, tāpēc paredzama haloperidola, risperidona un tioridazīna koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīra pretretrovīrusu devām, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Lurazidons	Tā kā ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas palielināšanās. Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Kvetiapīns	Sakarā ar ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, tiek sagaidīts, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies. Vienlaikus ritonavīra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
β2-agonists (ilgstošas darbības)				
Salmeterols	Ritonavīrs inhibē CYP3A4, kā rezultātā paredzama izteikta salmeterola koncentrācijas palielināšanās plazmā. Tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama.			
Kalcija kanālu blokatori				
Amlodipīns, diltiazems, nifedipīns	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama kalcija kanālu blokatoru koncentrācijas palielināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Endotelīna receptoru antagonisti				
Bosentāns	Vienlaicīga bosentāna un ritonavīra lietošana var paaugstināt bosentāna maksimālo līdzsvara koncentrāciju (C _{max}) un laukumu zem koncentrācijas-laika līknes (AUC).			
Riociguats	Ritonavīra izraisītas CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija. Riociguata lietošana vienlaikus ar ritonavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).			
Melnā rudzu grauda atvasinājumi				
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi				
Cisapīds	Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību izraisīs paaugstinātu cisapīda koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm				
Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi				
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ. Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar ritonavīru nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar pastiprinātu glekaprevīra iedarbību.			
HCV proteāzes inhibitori				
Simeprevīrs	200 reizi dienā	100 reizi 12h	↑ 7,2-reizes	↑ 4,7-reizes
Ritonavīrs paaugstina simeprevīra koncentrāciju plazmā CYP3A4 inhibīcijas dēļ. Ritonavīra un simeprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.				
HMG Co-A reduktāzes inhibitori				
Atorvastatīns, fluvastatīns, lovastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns, simvastatīns	Paredzams, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem, kas ir stipri atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, lovastatīnam un simvastatīnam, būs stipri paaugstināta koncentrācija plazmā, kad tos lieto vienlaicīgi ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju. Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija var pacientiem radīt noslieci uz miopātijām, tai skaitā rabdomiolīzi, tāpēc šo zāļu kombinācija ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A. Kaut gan rosuvastatīna eliminācija nav atkarīga no CYP3A, tomēr, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, ziņots par rosuvastatīna iedarbības pastiprināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs, taču tās varētu būt transportētāja inhibīcijas sekas. Lietojot kopā ar ritonavīru kā farmakokinētikas pastiprinātāju vai kā pretretrovīrusu līdzekli, jāizmanto mazākās iespējamās atorvastatīna vai rosuvastatīna devas. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A, un mijiedarbība ar ritonavīru nav paredzama. Ja ir indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.			
Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi				
Etinilestradiols	50 µg, viena deva	500 reizi 12h	↓ 40%	↓ 32%
Etinilestradiola koncentrācijas pazemināšanās dēļ jāapsver barjermetožu vai citu nehormonālu kontracepcijas metožu izmantošana, ja vienlaikus tiek lietots ritonavīrs kā pretretrovīrusu līdzeklis vai kā farmakokinētikas pastiprinātājs. Ritonavīrs ar lielu varbūtību mainīs dzemdes asiņošanas raksturojumu un mazinās estradiolu saturošo pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).				
Imūnsupresanti				
Ciklosporīns, takrolīms, everolīms	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama ciklosporīna, takrolīma vai everolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Lietojot šīs zāles vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi				
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija. Ritonavīra vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori				
Avanafils	50, viena deva	600 reizi 12h	↑ 13 reizes	↑ 2,4 reizes
	Avanafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Sildenafilis	100, viena deva	500 reizi 12h	↑ 11 reizes	↑ 4 reizes
	Vienlaicīga sildenafilis lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi, un nekādos apstākļos sildenafilis deva nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga sildenafilis un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Tadalafilis	20, viena deva	200 reizi 12h	↑ 124%	↔
	Vienlaicīga tadalafila lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai, un ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošana jāveic piesardzīgi samazinātā devā, nepārsniedzot 10 mg tadalafila 72 stundās un pastiprināti uzraugot, vai nerodas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacientiem ar pulmonālu arteriālu hipertensiju, tadalafilis tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru, skatīt tadalafila zāļu aprakstu.			
Vardenafilis	5, viena deva	600 reizi 12h	↑ 49 reizes	↑ 13 reizes
	Vardenafila lietošana kopā ar ritonavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).			
Sedatīvie/miega līdzekļi				
Klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, iekšķīgi un parenterāli lietots midazolāms	Ir liela varbūtība, ka vienlaicīga ritonavīra lietošana var paaugstināt klorazepāta, diazepāma, estazolāma un flurazepāma koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Midazolāmu plaši metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaikus ar ritonavīru var izraisīt stipru šī benzodiazepīna koncentrācijas palielināšanos. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ritonavīra un benzodiazepīnu vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Ņemot vērā datus par citiem CYP3A4 inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi lielāka iekšķīgi lietota midazolāma gadījumā. Tāpēc ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, ritonavīru lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Dati par parenterāli ievadīta midazolāma lietošanu vienlaikus ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina par iespējamu midazolāma līmeņa paaugstināšanos plazmā 3 – 4 reizes. Ja ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jādara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina ciešu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.			
Triazolāms	0,125 viena deva	200, 4 devas	↑ >20 reizes	↑ 87%

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Vienlaicīga ritonavīra lietošana ar lielu varbūtību paaugstinās triazolāma koncentrāciju plazmā, tāpēc tā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).				
Petidīns	50 viena perorāla deva	500 reizi 12h	↓ 62%	↓ 59%
Norpetidīna metabolīts			↑ 47%	↑ 87%
Petidīna un ritonavīra lietošana ir kontrindicēta paaugstinātās metabolīta – norpetidīna – koncentrācijas dēļ, kuram piemīt gan atsāpinoša, gan CNS stimulējoša darbība. Paaugstināta norpetidīna koncentrācija var palielināt ietekmes risku uz CNS (piemēram, krampjus), skatīt 4.3. apakšpunktu.				
Alprazolāms	1, viena deva	200 reizi 12h, 2 dienas 500 reizi 12h, 10 dienas	↑2,5 reizes ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Pēc ritonavīra lietošanas sākšanas alprazolāma metabolisms tika nomākts. Pēc ritonavīra lietošanas 10 dienas netika novērota nekāda inhibējoša ietekme uz ritonavīru. Piesardzība jāievēro dažas pirmās dienas, kad alprazolāms tiek lietots vienlaikus ar ritonavīru kā pretretrovīrusu līdzekli vai kā farmakokinētikas pastiprinātāju, pēc tam sākas alprazolāma metabolisma indukcija.				
Buspīrons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama buspīrona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Buspīronu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
Miega zāles				
Zolpidēms	5	200, 4 devas	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidēmu un ritonavīru drīkst lietot vienlaicīgi, uzmanīgi kontrolējot, vai nerodas pārmērīga sedācija.				
Smēķēšanas atmešana				
Bupropions	150	100 reizi 12h	↓22%	↓ 21%
	150	600 reizi 12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropionu primāri metabolizē CYP2B6. Lietojot bupropionu vienlaicīgi ar atkārtotām ritonavīra devām, ir paredzams, ka pazemināsies bupropiona līmenis. Uzskata, ka šī iedarbība parāda bupropiona metabolisma indukciju. Tomēr, tā kā ritonavīrs arī inhibē CYP2B6 <i>in vitro</i> , ieteicamo bupropiona devu nevajag pārsniegt. Pretstatā ilgstošai ritonavīra lietošanai, pēc īslaicīgas mazu ritonavīra devu (200 mg divreiz dienā 2 dienas) lietošanas nebija nozīmīgas mijiedarbības ar bupropionu, kas liecina, ka bupropiona koncentrācija var samazināties vairākas dienas pēc vienlaicīgas ritonavīra lietošanas sākšanas.				
Steroīdi				
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds vai triamcinolons	Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalējamo vai intranazālo flutikazona propionātu, ziņots par sistēmisku kortikosteroīdu iedarbību, tai skaitā par Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (iepriekš minētajā pētījumā konstatēts, ka kortizola līmenis plazmā pazeminājās par 86%); līdzīga iedarbība iespējama arī ar citiem kortikosteroīdiem, ko metabolizē CYP3A, piemēram, ar budezonīdu un triamcinolonu. Tāpēc vienlaicīga ritonavīra kā pretretrovīrusu līdzekļa vai kā farmakokinētikas pastiprinātāja un šo glikokortikoīdu lietošana nav ieteicama, ja vien iespējama ārstēšanas gūvums neatver sistēmiskās kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver glikokortikoīdu devas samazināšana, rūpīgi kontrolējot, vai neparādās			

Ritonavīra ietekme uz vienlaicīgi lietotām nepretretrovīrusu zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Vienlaicīgi lietoto zāļu deva (mg)	NORVIR deva (mg)	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu AUC	Ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu C _{max}
Deksametazons	lokāla un sistēmiska iedarbība, vai jāsāk lietot glikokortikoīds, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Turklāt glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā.			
Prednizolons	Ritonavīrs, lietots kā farmakokinētikas pastiprinātājs vai kā pretretrovīrusu līdzeklis, inhibē CYP3A, tāpēc paredzama deksametazona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Deksametazonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.			
	20	200 reizi 12h	↑ 28%	↑ 9%
	Prednizolonu lietojot vienlaikus ar ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Metabolīta prednizolona AUC pēc 4 un 14 ritonavīra lietošanas dienām palielinājās attiecīgi pa 37% un 28%.			
Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija				
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu. Pacientiem, kurus ārstē ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).			
	NN: Nav noskaidrots. 1. Pamatojoties uz paralēlu grupu salīdzinājumu 2. Sulfāmetoksazols tika lietots kopā ar trimetoprimu.			

Ir ziņojumi par ietekmi uz sirdi un nervu sistēmu, lietojot ritonavīru vienlaikus ar dizopiramīdu, meksiletīnu un nefazodonu. Nevar izslēgt zāļu mijiedarbības iespējamību.

Papildus iepriekš minētajai mijiedarbībai jāņem vērā arī pastiprinātas terapeitiskās un toksiskās iedarbības varbūtība vienlaicīgi lietoto zāļu saistīšanās aizstāšanas dēļ ar olbaltumvielām, jo ritonavīrs izteikti saistās ar olbaltumvielām.

Svarīga informācija par zāļu mijiedarbību, ritonavīru lietojot kā farmakokinētikas pastiprinātāju, atrodama arī vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru zāļu aprakstā.

Protonu sūkņa inhibitori un H₂-receptoru antagonisti

Protonu sūkņa inhibitori un H₂-receptoru antagonisti (piemēram, omeprazols vai ranitidīns) var samazināt vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru koncentrāciju. Specifisku informāciju par vienlaicīgi lietotu skābi samazinošu līdzekļu ietekmi skatīt vienlaicīgi lietota proteāzes inhibitora zāļu aprakstā. Balstoties uz mijiedarbības pētījumiem ar ritonavīru vienlaicīgi lietotiem proteāzes inhibitoriem (Lopinavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs), vienlaicīga omeprazola vai ranitidīna lietošana būtiski neietekmē ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja efektivitāti, neraugoties uz nelielām iedarbības izmaiņām (apmēram 6 – 18%).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Grūtniecības laikā ar ritonavīru ārstēts liels grūtnieču skaits (6100 dzīvi dzimušie), no kuriem 2800 dzīvi dzimušie tika pakļauti ietekmei pirmajā trimestrī. Šie dati pārsvarā attiecas uz iedarbību, kad ritonavīrs tika lietots nevis terapeitiskās devās, bet kā citu proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātājs kombinētā terapijā un mazākās devās. Šie dati neliecina par biežākiem iedzimtiem defektiem, salīdzinot ar sastopamību, kas novērota kopējās populācijas iedzimtu defektu uzraudzības

sistēmās. Dati par dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz vairošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Norvir, ja klīniski nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

Ritonavīrs nelabvēlīgi mijiedarbojas ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem (PKL). Tāpēc ārstēšanas laikā jāizmanto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Ierobežoti publicētie dati pierāda, ka ritonavīrs izdalās cilvēka pienā.

Nav informācijas par ritonavīra ietekmi zīdaiņiem, kas baroti ar krūti vai zāļu ietekmi uz piena izdalīšanos. Ņemot vērā iespējamus riskus (1) HIV transmisijai (HIV negatīviem zīdaiņiem), (2) vīrusa rezistences attīstībai (HIV pozitīviem zīdaiņiem) un (3) nopietnām blakusparādībām zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, sievietēm ar HIV, kas lieto Norvir, nav ieteicams barot savus bērnus ar krūti.

Fertilitāte

Dati par ritonavīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja nelabvēlīgu ritonavīra ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Reibonis ir zināma blakusparādība, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Blakusparādības, kas saistītas ar ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja lietošanu, ir atkarīgas no konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora. Informāciju par blakusparādībām meklējiet konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu aprakstā.

Blakusparādības pieaugušiem pacientiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pieredzes

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma ritonavīru monoterapijā vai kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (tai skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā (augšdaļā, apakšdaļā)), neiroloģiski traucējumi (tai skaitā parestēzija un mutes parestēzija) un nogurums/nespēks.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ziņots par tālāk minētajām vidēji smagām vai smagām blakusparādībām ar iespējamu vai varbūtēju saistību ar ritonavīra lietošanu. Katrā sastopamības grupā blakusparādības norādītas smaguma pakāpes samazināšanās secībā: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100 - < 1/10$); retāk ($\geq 1/1000 - < 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības, kurām norādīts, ka nav zināms sastopamības biežums, tika atklātas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā		
Sistēmu orgānu klase	Biežums	Blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Samazināts leukocītu skaits, pazemināts hemoglobīns, samazināts neitrofilu skaits, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, trombocitopēnija
	Retāk	Palielināts neitrofilu skaits
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība tai skaitā nātrene un sejas tūska

	Reti	Anafilakse
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, podagra, tūska un perifēra tūska, dehidratācija (parasti saistīta ar kuņģa-zarnu trakta simptomiem)
	Retāk Reti	Cukura diabēts Hiperglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Garšas sajūtas traucējumi, mutes un perifēra parestēzija, galvassāpes, reibonis, perifēra neiropātija
	Bieži	Bezmiegs, trauksme, apjukums, uzmanības traucējumi, ģībonis, krampji
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija, hipotensija, tai skaitā ortostatiska hipotensija, perifēra salšanas sajūta
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Faringīts, orofaringeālas sāpes, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), slikta dūša, caureja (tai skaitā smaga ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem), vemšana, gremošanas traucējumi
	Bieži	Anoreksija, vēdera pūšanās, mutes čūlas, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, gastroezofagāla refluksa slimība, pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hepatīts (tai skaitā paaugstināts ASAT, ALAT, GGT līmenis), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (tai skaitā dzelte)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Nieze, izsitumi (tai skaitā eritematozi un makulopapulāri)
	Bieži	Akne
	Reti	Stīvensa – Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artalģija un muguras sāpes
	Bieži	Miozīts, rabdomiolīze, mialģija, miopātija, paaugstināts KFK līmenis
Nieru un urīna izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Pastiprināta urinācija, nieru darbības traucējumi (piemēram, oligūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis)
	Retāk	Akūta nieru mazspēja
	Nav zināmi	Nefrolitiāze
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Menorāģija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži Bieži	Nogurums, tai skaitā astēnija, pietvīkums, karstuma sajūta Drudzis, ķermeņa masas samazināšanās
Izmeklējumi	Bieži Retāk	Paaugstināts amilāzes līmenis, pazemināts brīvā un kopējā tiroksīna līmenis Paaugstināts glikozes līmenis, paaugstināts magnija līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, novērota aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās, piecas reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, klīnisks hepatīts un dzelte.

Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem ritonavīru, novērots pankreatīts, arī pacientiem, kuriem attīstījās hipertrigliceridēmija. Daži gadījumi beigušies letāli. Pacientiem ar progresējušu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējušu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (*CART*). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

2 gadus veciem un vecākiem bērniem Norvir drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Informācija par akūtu ritonavīra pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Viens pacients klīniskos pētījumos lietoja ritonavīru 1500 mg dienā 2 dienas un ziņoja par parestēziju, kas izzuda samazinot devu. Ziņots par nieru mazspējas gadījumu ar eozinofiliju.

Dzīvniekiem (žurkām un pelēm) novērotās toksiskuma pazīmes bija aktivitātes mazināšanās, ataksija, dispnoja un trīce.

Ārstēšana

Ritonavīra pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav. Ritonavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji uzturoši pasākumi, tai skaitā dzīvībai svarīgo orgānu darbības kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ņemot vērā zāļu šķīdības īpašības un transintestinālas eliminācijas iespēju, ārstējot pārdozēšanu, ieteicams veikt kuņģa skalošanu un lietot aktivēto ogli. Tā kā ritonavīrs tiek plaši metabolizēts aknās un plaši saistās ar olbaltumiem, maz ticams, ka dialīze nodrošina nozīmīgu zāļu izvadi no organisma.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, proteāzes inhibitori. ATK kods: J05A E03.

Ritonavīra izraisītā farmakokinētikas pastiprināšana pamatojas uz ritonavīra kā spēcīga CYP3A mediētā metabolisma inhibitora darbību. Pastiprināšanas pakāpe ir saistīta ar vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolisma ceļu un vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora ietekmi uz ritonavīra metabolismu. Maksimālā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolisma inhibīcija visbiežāk tiek sasniegta ar 100 mg līdz 200 mg ritonavīra dienā, un tā ir atkarīga no vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora.

Ritonavīrs ir perorāli aktīvs peptidomimētisks HIV–1 un HIV–2 aspartilproteāzes inhibitors. HIV proteāzes nomākšana padara enzīmu nespējīgu pārveidot *gag-pol* poliproteīna priekšteci, kas noved pie morfoloģiski nenobriedušu HIV daļiņu, kas nav spējīgas sākt jaunu infekcijas ciklu, veidošanās. Ritonavīram piemīt selektīva afinitāte pret HIV proteāzi, kā arī neliela inhibējoša aktivitāte pret cilvēka aspartilproteāzēm.

Papildus informāciju par ritonavīra ietekmi uz vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora metabolismu skatīt konkrētā vienlaicīgi lietotā proteāzes inhibitora zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvās vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 45 veseliem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 5,5 (7,6) lietojot 400 mg ritonavīra divreiz dienā. 3. dienā ritonavīra darbība bija apmēram 1,5 reizes stiprāka nekā novērots pēc 600 mg lietošanas divreiz dienā līdzsvara stāvoklī. Nevienam dalībniekam QTcF nepalielinājās par ≥ 60 msec no sākotnējā vai QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 msec sliekšni.

Šajā pašā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,0 msec līdz 24,0 msec 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 252 msec un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rezistence

In vitro tika atlasīti un no pacientiem, kas ārstēti ar terapeitiskām ritonavīra devām, izolēti pret ritonavīru rezistenti HIV–1 izolāti.

Ritonavīra pretretrovīrusu darbības pavājināšanās primāri ir saistīta ar proteāzes mutācijām V82A/F/T/S un I84V. Citu mutāciju uzkrāšanās proteāzes gēnā (tai skaitā 20., 33., 36., 46., 54., 71. un 90. pozīcijā) arī var veicināt ritonavīra rezistenci. Kopumā, ar ritonavīra rezistenci saistītajām mutācijām uzkrājoties, krustotās rezistences dēļ jutība pret atsevišķiem citiem proteāzes inhibitoriem var mazināties. Specifiska informācija par proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu

atbildreakciju pret citiem proteāzes inhibitoriem, jāmeklē šo līdzekļu zāļu aprakstā vai oficiālajos regulārajos atjauninājumos.

Klīniskās farmakodinamikas dati

Ritonavīrs sākotnēji tika izstrādāts un apstiprināts kā atsevišķs pretretrovīrusu līdzeklis ar maksimālo dienas devu 1200 mg. Pašreizējās ārstēšanas vadlīnijās ieteikts lietot ritonavīru kā citu proteāzes inhibitoru farmakokinētikas pastiprinātāju mazākās dienas devās, un visbiežāk to lieto devās no 100 līdz 200 mg/dienā. Vienlaicīgi lietoto proteāzes inhibitoru zāļu aprakstos ir aprakstīta ritonavīra kā farmakokinētikas pastiprinātāja klīniskā izstrāde.

Pediatriskā populācija

Atklātā pētījumā ar HIV inficētiem, klīniski stabiliem bērniem, kas tika pabeigts 1998. gadā, pēc 48 ārstēšanas nedēļām konstatēja nozīmīgu nosakāmā RNS līmeņa atšķirību ($p = 0,03$) par labu trīskāršai ārstēšanas shēmai (ritonavīrs, zidovudīns un lamivudīns).

2003. gadā pabeigtā pētījumā 50 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 4 nedēļām līdz diviem gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu, saņēma 350 - 450 mg/m² ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar 160 mg/m² zidovudīna ik pēc 8 stundām un 4 mg/kg lamivudīna ik pēc 12 stundām. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 72% un 36% pacientu sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā par ≤ 400 kopijām/ml attiecīgi 16. un 104. nedēļā. Atbildreakcija, lietojot abas dozēšanas shēmas, kā arī visās pacientu vecuma grupās bija līdzīga.

2000. gadā pabeigtā pētījumā 76 ar HIV-1 inficēti bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar proteāzes inhibitoru un lamivudīnu un/vai stavudīnu, saņēma 350 vai 450 mg/m² ritonavīra ik pēc 12 stundām vienlaikus ar lamivudīnu un stavudīnu. Mērķtiecīgās ārstēšanas analīzēs 50% un 57% pacientu no 350 un 450 mg/m² devu grupām, attiecīgi, sasniedza HIV-1 RNS samazināšanos plazmā līdz ≤ 400 kopijām/ml 48. nedēļā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nav ritonavīra zāļu formas parenterālai ievadei, tādēļ uzsūkšanās apjoms un absolūtā bioloģiskā pieejamība nav noteikta. Ritonavīra farmakokinētiku, lietojot daudzkārtēju devu veidā, pētīja HIV pozitīviem pieaugušiem brīvprātīgajiem, paraugus ņemot pēc ēšanas. Lietojot daudzkārtējas devas, ritonavīra uzkrāšanās ir nedaudz mazāka nekā varētu būt, ņemot vērā datus par vienreizējas devas lietošanu, jo atkarībā no laika un devas palielinās šķietamais klīrenss (Cl/F). Konstatēja, ka laika gaitā ritonavīra vidējā minimālā koncentrācija mazinās, iespējams, enzīma indukcijas dēļ, bet tā stabilizējās 2. terapijas nedēļas beigās. Palielinot devu, laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (t_{max}) nemainījās (aptuveni 4 stundas). Nieru klīrenss vidēji bija $< 0,1$ l/h, un tas bija salīdzinoši nemainīgs visā devu diapazonā.

Farmakokinētikas raksturlielumi ritonavīra monoterapijas gadījumā, lietojot dažādas dozēšanas shēmas, parādīti šajā tabulā. Ritonavīra koncentrācija plazmā pēc vienreizējas 100 mg tabletes devas lietošanas ir līdzīga kā lietojot mīksto kapsulu 100 mg devu pēc ēšanas.

Ritonavīra dozēšanas shēma				
	100 mg reizi dienā	100 mg divreiz dienā ¹	200 mg reizi dienā	200 mg divreiz dienā
C _{max} (μg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3
C _{trough} (μg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2
AUC _{12 vai 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 Raksturlielumi izteikti kā ģeometriskie vidējie. Piezīme: ritonavīrs visu norādīto lietošanas shēmu ietvaros tika lietots pēc ēšanas.

Ritonavīra un indinavīra farmakokinētiskā mijiedarbība tika novērtēta 5 grupās veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem randomizētā, atklātā pētījumā ar vairākkārtēju devu. Līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ritonavīrs paaugstināja indinavīra koncentrāciju plazmā, kuras laukums zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielinājās līdz 475% un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās līdz 110%.

Novērtējot ritonavīra un sahinavīra farmakokinētisko mijiedarbību 6 grupās veseliem brīvprātīgajiem vienreizējas devas krusteniskā pētījumā, ritonavīra un sahinavīra vienlaicīga lietošana izraisīja > 50 reizes palielinātu AUC un 22 reizes palielinātu sahinavīra C_{max}.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Uzturs nedaudz samazina Norvir tabletes biopieejamību. Vienreizējas Norvir tablešu 100 mg devas lietošana vienlaicīgi ar vidēji treknu maltīti (857 kcal, 31% kaloriju no taukiem) vai ļoti treknu maltīti (907 kcal, 52% kaloriju no taukiem) bija saistīta ar ritonavīra AUC un C_{max} samazināšanos vidēji par 20-23%.

Izkliede

Ritonavīra šķietamais izklijes tilpums (V_B/F) pēc vienreizējās 600 mg devas lietošanas ir aptuveni 20 – 40 l. Konstatēja, ka aptuveni 98 – 99% ritonavīra saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem, kas 1,0 – 100 μg/ml koncentrācijas robežās ir nemainīgs. Ritonavīrs vienlīdz izteikti saistās gan ar cilvēka alfa 1-skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar cilvēka seruma albumīnu (CSA).

Pētot zāļu izklijedi audos ar ¹⁴C-iezīmētu ritonavīru žurkām, konstatēja, ka augstākā ritonavīra koncentrācija ir aknās, virsnierēs, aizkuņģa dziedzerī, nierēs un vairogdziedzerī. Žurku limfmezglos noteiktā attiecība starp zāļu koncentrāciju audos un plazmā ir aptuveni 1, kas liecina par ritonavīra izplatību limfātiskos audos. Smadzenēs ritonavīrs nokļūst minimāli.

Biotransformācija

Konstatēts, ka ritonavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, galvenokārt, izozīms CYP3A4 un mazākā mērā CYP2D6 izoforma. Pētījumos ar dzīvniekiem, kā arī *in vitro* eksperimentos ar cilvēku aknu mikrosomām konstatēja, ka ritonavīrs tiek pakļauts galvenokārt oksidatīvam metabolismam. Cilvēkam noteica 4 ritonavīra metabolītus. Izopropiltiazola oksidēšanās metabolīts (M-2) ir galvenais metabolīts un tam piemīt pamatpreparātam līdzīga pretvīrusu aktivitāte. Tomēr M-2 metabolīta AUC bija aptuveni 3% no pamatpreparāta AUC.

Konstatēts, ka mazām ritonavīra devām ir fundamentāla ietekme uz citu proteāzes inhibitoru (un citu CYP3A4 metabolizētu preparātu) farmakokinētiku, un citi proteāzes inhibitori var ietekmēt ritonavīra farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Cilvēku pētījumos ar radioaktīvi iezīmētu ritonavīru konstatēja, ka ritonavīra eliminācija notiek galvenokārt caur hepatobiliāro sistēmu; aptuveni 86% radioaktīvā elementa konstatēja izkārnījumos, no kura daļa, iespējams, bija neabsorbēts ritonavīrs. Šajos pētījumos netika atklāts, ka eliminācija caur

nierēm būtu galvenais ritonavīra eliminācijas ceļš. Līdzīgus rezultātus ieguva pētījumos ar dzīvniekiem.

Īpašas pacientu grupas

Nekonstatēja klīniski nozīmīgas AUC vai C_{max} atšķirības vīriešiem un sievietēm. Ritonavīra farmakokinētiskie raksturlielumi nebija statistiski nozīmīgi atkarīgi no ķermeņa masas vai muskuļu masas. 50 līdz 70 gadus veciem pacientiem, kuri lietoja 100 mg ritonavīra vienlaikus ar Lopinavīru vai lielāku ritonavīra devu nekombinējot to ar citu proteāzes inhibitoru, novēroja līdzīgas ritonavīra plazmas koncentrācijas, kā gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ritonavīra iedarbība pēc daudzkārtēju ritonavīra devu lietošanas veseliem brīvprātīgiem (500 mg divreiz dienā) un cilvēkiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju (A un B grupa atbilstoši *Child Pugh* klasifikācijai, 400 mg divreiz dienā) pēc devas normalizēšanas starp abām grupām būtiski neatšķīrās.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ritonavīra farmakokinētikas raksturlielumi nav pētīti. Tomēr, tā kā ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav gaidāmas nekādas ritonavīra kopējā organisma klīrensa pārmaiņas.

Pediatriskā populācija

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir vecāki par 2 gadiem un kuri saņēma 250 mg/m² – 400 mg/m² zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija bērniem, lietojot 350 – 400 mg/m² zāļu divreiz dienā, bija līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot 600 mg zāļu (aptuveni 330 mg/m²) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m²) par 2 gadiem vecākiem bērnu vecuma pacientiem bija aptuveni 1,5 – 1,7 reizes ātrāks nekā pieaugušiem indivīdiem.

Ritonavīra līdzsvara koncentrācijas farmakokinētiskos raksturlielumus pētīja ar HIV inficētiem bērniem, kuri ir jaunāki par 2 gadiem un kuri saņēma 350 mg/m² – 450 mg/m² zāļu divreiz dienā. Ritonavīra koncentrācija šajā pētījumā bija ļoti dažāda un nedaudz zemāka nekā tā, kas tika konstatēta pieaugušajiem, kuri saņēma 600 mg (aptuveni 330 mg/m²) divreiz dienā. Visās devu grupās ritonavīra perorālais klīrenss (CL/F/m²) samazinājās līdz ar vecumu, un tā vidējais raksturlielums par 3 mēnešiem jaunākiem bērniem bija 9,0 l/h/m², 7,8 l/h/m² bērniem no 3 līdz 6 mēnešu vecumam un 4,4 l/h/m² bērniem no 6 līdz 24 mēnešu vecumam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka galvenie mērķa orgāni ir aknas, tīkls, vairogdziedzeris un nieres. Aknās novēroja hepatocelulāro, biliāro un fagocitāro elementu pārmaiņas ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Tīkls pigmentepitēlija (RPE – *retinal pigment epithelium*) hiperplāziju un tīkls deģenerāciju novēroja visos ritonavīra pētījumos ar grauzējiem, bet šādas pārmaiņas nekonstatēja suņiem. Ultrastrukturāli pierādījumi liecina, ka šīs tīkls pārmaiņas var attīstīties sekundāri fosfolipidozes dēļ. Tomēr klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja zāļu izraisītas pārmaiņas acīs. Vairogdziedzera pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc ritonavīra lietošanas pārtraukšanas. Klīniskos pētījumos ar cilvēkiem nekonstatēja klīniski nozīmīgas vairogdziedzera funkcionālo testu novirzes. Žurkām konstatēja nieru pārmaiņas – tubulāru deģenerāciju, hronisku iekaisumu un proteīnūriju, un tās ir saistāmas ar sugai specifisku spontānu slimību. Turklāt klīniskos pētījumos nekonstatēja klīniski nozīmīgas patoloģiskas nieru pārmaiņas.

Toksiska ietekme uz attīstību žurkām (embrioletalitāte, samazināta augļa ķermeņa masa un pārkaulošanās aizkavēšanās, kā arī viscerālas pārmaiņas, tai skaitā aizkavēta sēklinieku noslīdēšana) radās galvenokārt gadījumos, kad deva bija toksiska mātei. Toksiska ietekme uz attīstību trušiem (embrioletalitāte, samazināts metiens un samazināta augļa ķermeņa masa) radās gadījumos, kad deva bija toksiska mātei.

Ritonavīram nekonstatēja mutagēniskas vai klastogēniskas īpašības, veicot vairākus *in vitro* un *in vivo* testus, to vidū Eimsa bakteriālo atgriezenisko mutāciju testu ar *S. typhimurium* un *E. coli*, peļu limfomas testu, peļu kodoliņu testu un hromosomu aberāciju testu ar cilvēka limfocītiem.

Ilgtermiņa kancerogēnēzes pētījumos ar pelēm un žurkām ritonavīram konstatēja šīm sugām specifisku tumorogēnisku iedarbību, bet tā nav nozīmīga cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tablete:

Kopovidons
Sorbitāna laurāts
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija stearilfumarāts

Apvalks:

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Hidroksipropilceluloze
Talks
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Norvir tabletes ir iepakotas baltās augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs, kas noslēgtas ar polipropilēna vāciņu.

Norvir tabletes ir pieejamas trīs iepakojuma veidos:

- 1 pudele ar 30 tabletēm
- 1 pudele ar 60 tabletēm
- Multipakā ir 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/96/016/005-007

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1996. gada 26. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes un pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

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

Pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

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

vai

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši prasībām, kas ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**NORVIR PULVERIS IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS SUSPENSIJAS PAGATAVOŠANAI -
kartona iepakojums ar 30 paciņām, katra paciņa satur 100 mg ritonavīra**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
ritonavirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra paciņa satur 100 mg ritonavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 paciņas ar pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Iepakojumā ir arī trauciņš maisījuma pagatavošanai un divas perorālās dozēšanas šļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/96/016/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Norvir 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
NORVIR PULVERIS IEKŠĶĪGI LIETOJAMAS SUSPENSIJAS PAGATAVOŠANAI –Paciņas
marķējuma teksts

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
ritonavirum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

100 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

NORVIR APVALKOTĀS TABLETES – kartona kastīte - ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes
ritonavirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg ritonavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Norvir tabletes jālieto kopā ar uzturu.
Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Bērniem neatverama aizdare.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Norvir 100 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

NORVIR APVALKOTĀS TABLETES – pudeles marķējuma teksts

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes
ritonavirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg ritonavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

NORVIR APVALKOTĀS TABLETES – multipakā ir 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotām tabletēm – ar *Blue Box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes
ritonavirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg ritonavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multipaka: 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Norvir tabletes jālieto kopā ar uzturu.
Tabletes jānorij veselas. Tās nedrīkst košļāt, dalīt vai sasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Bērniem neatverama aizdare.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/96/016/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Norvir 100 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

NORVIR APVALKOTO TABLEŠU PUDELES MARĶĒJUMA TEKSTS – 3 PUDELĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes
ritonavirum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg ritonavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/96/016/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Norvir 100 mg pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *ritonavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Norvir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas
3. Kā lietot Norvir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Norvir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Norvir un kādam nolūkam to lieto

Norvir satur aktīvo vielu ritonavīru. Norvir ir proteāzes inhibitors, kas tiek lietots kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm (pretretrovīrusu līdzekļiem) kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs), lai nodrošinātu Jūsu HIV infekcijas kontroli. Kā pastiprinātājs Norvir tieši neārstē HIV, bet gan paaugstina citu proteāzes inhibitoru līmeni asinīs, lai uzlabotu to iedarbību un nodrošinātu HIV infekcijas kontroli.

Ārsts ar Jums apspriedīs, kura zāļu kombinācija ar Norvir Jums ir vispiemērotākā.

Norvir lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.

2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas

Nelietojiet Norvir šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) Norvir sastāvdaļu,
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm:
 - astemizols vai terfenadīns (bieži lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes);
 - amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns (lieto, lai ārstētu neritmisku sirdsdarbību);
 - dihidroergotamīns, ergotamīns (lieto, lai ārstētu migrēnas galvassāpes);
 - ergonovīns, metilergonovīns (lieto stipras asiņošanas apturēšanai, kas var rasties pēc dzemdībām vai aborta);
 - klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, triazolāms vai perorāli (iekšķīgi) lietots midazolāms (lieto, lai uzlabotu miegu un/vai mazinātu trauksmi);
 - klozapīns, pimoīds (lieto, lai ārstētu neparastas domas vai izjūtas);
 - kvetiapīns (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
 - lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);

- ranolazīnu (lieto stenokardijas (hroniskas sāpes krūtīs) ārstēšanai);
- petidīns, propoksifēns (lieto, lai mazinātu sāpes);
- cisaprīds (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- simvastatīns, lovastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- neratinībs (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- lomitapīds (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);
- alfuzosīns (lieto palielināta prostatas dziedzera ārstēšanai);
- fuzidīnskābe (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- sildenafilis, ja Jūs slimojat ar plaušu slimību, sauktu par pulmonālo arteriālo hipertensiju, kas apgrūtina elpošanu. Pacienti, kuri neslimo ar šo slimību, var lietot sildenafilu impotencei (erektīlai disfunkcijai) sava ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Norvir**”);
- avanafilis vai vardenafilis (lieto erektīlās disfunkcijas ārstēšanai);
- kolhicīns (podagras ārstēšanai), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Norvir**”);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus, jo tie var traucēt Norvir pilnvērtīgai iedarbībai. Divšķautņu asinszāle bieži ir augu preparātu, kurus Jūs varat iegādāties, sastāvā.

Ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu par citu zāļu izmantošanu Norvir lietošanas laikā.

Par lietošanu kopā ar dažām citām zālēm, kurām nepieciešams pievērst īpašu uzmanību, skatiet arī zāļu sarakstu punktā „Citas zāles un Norvir”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Norvir lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija

- Lietojot Norvir kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir svarīgi, lai Jūs arī uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Šajās instrukcijās var būt papildu informācija par situācijām, kad Norvir nevajadzētu lietot. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Norvir (ritonavīru) vai citām nozīmētajām zālēm, lūdzu, uzdodiet tos savam ārstam vai farmaceitam.
- Norvir nav HIV infekcijas vai AIDS ārstniecisks līdzeklis.
- Cilvēkiem lietojot Norvir joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju vai AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Norvir.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:

- Jums ir bijusi **aknu slimība**.
- **B vai C hepatīts**, kas tiek ārstēts ar pretretrovīrusu zāļu kombinācijām, tā kā Jums ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Iespējams ir nepieciešams regulāri veikt asins analīzes, lai pārlicinātos par pienācīgu aknu darbību.
- **Hemofilija**, tā kā ir saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar hemofiliju, kuri ir lietojuši šāda tipa zāles (proteāzes inhibitorus). Šādas reakcijas iemesls nav zināms. Jums var būt nepieciešamas papildus zāles, lai palīdzētu asinsrecai (faktors VIII), lai būtu iespēja kontrolēt jebkura veida asiņošanu.
- **Erektīlā disfunkcija**, tā kā zāles erektīlās disfunkcijas ārstēšanai var izraisīt pazeminātu asinsspiedienu un paildzinātu erekciju.
- **Diabēts**, tā kā ir saņemti ziņojumi par dažiem pacientiem, kuriem lietojot proteāzes inhibitorus, novērota cukura diabēta gaitas pasliktināšanās vai cukura diabēta rašanās.
- **Nieru slimības**, jo Jūsu ārstam var būt nepieciešams pārbaudīt citu Jūsu lietoto zāļu devas (tādu kā proteāzes inhibitori).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- **Nepārejoša caureja vai vemšana**, jo tas var mazināt Jūsu lietoto zāļu efektivitāti.
- **Slikta dūša** (šķebina), **vemšana** vai ir **sāpes vēderā**, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Dažiem pacientiem, lietojot Norvir, var rasties nopietnas problēmas ar aizkuņģa dziedzeri. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja tas ir attiecināms uz Jums.
- **Infekcijas simptomi** – nekavējoši informējiet savu ārstu. Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var atkal parādīties iepriekšējās infekcijas simptomi, pat tad ja viņi nav zinājuši par tādiem. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildreakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām. Papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, nespēku, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāti, lūdz, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.
- **Locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, par to informējiet ārstu, tā kā tās var būt pazīmes kaulaudu atmiršanas problēmai (osteonekroze). Dažiem pacientiem, kuri lieto pretretrovīrusu līdzekļus, var attīstīties šī slimība.
- **Muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums**, it īpaši kombinētā pretretrovīrusa terapijā iekļaujot proteāzes inhibitorus un nukleozīda analogus. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas (skatīt 4. punktā **Iespējamās blakusparādības**).
- **Reibonis, galvas reibšana, sinkope vai neregulāri sirdspuksti**. Dažiem pacientiem, lietojot Norvir, var būt izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG). Pasakiet savam ārstam, ja Jums ir sirds bojājums vai pārvades traucējumi.
- Ja Jums ir kādas citas sūdzības par veselību, apspriediet tās ar savu ārstu cik ātri vien iespējams.

Bērni un pusaudži

Norvir nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un Norvir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar Norvir. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “Nelietojiet Norvir šādos gadījumos”. Ir dažas zāles, kuras var lietot tikai noteiktos apstākļos, kuri aprakstīti tālāk.

Šie brīdinājumi ir jāņem vērā, ja Norvir tiek lietots kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs) kopā ar citām zālēm.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo šādā gadījumā jāievēro īpaša piesardzība:

- **Sildenafilis vai tadalafilis** pret impotenci (erektīlai disfunkcijai). Var būt nepieciešamība samazināt šo zāļu devu un/vai lietošanas biežumu, lai izvairītos no asinsspiediena pazemināšanās un erekcijas paildzināšanās. Jūs nedrīkstat lietot Norvir ar sildenafilu, ja Jums ir pulmonālā arteriālā hipertensija (skatīt 2. punktā **Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas**). Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat tadalafilu pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai.
- **Kolhicīns** podagras ārstēšanai, jo Norvir var paaugstināt šo zāļu līmeni asinīs. Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Norvir vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, “Nelietojiet Norvir šādos gadījumos”).
- **Digoksīns** (sirds zāles). Jūsu ārstam var būt nepieciešamība pielāgot Jums digoksīna devu un uzraudzīt Jūsu stāvokli lietojot vienlaikus ar Norvir, lai novērstu sirdsdarbības problēmas.
- **Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi**, kas satur etinilestradiolu, tā kā Norvir var pazemināt to efektivitāti. Tā vietā ir ieteicams lietot prezervatīvus vai citas nehormonālas pretapaugļošanās

metodes. Lietojot Norvir ar šāda tipa hormonālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem, Jūs varat novērot arī neregulāru dzemdes asiņošanu.

- **Atorvastatīns vai rosuvastatīns** (paaugstinātām holesterīna līmenim), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs. Pirms holesterīna līmeni pazeminošu zāļu lietošanas kopā ar Norvir, konsultējieties ar ārstu (skatīt arī “**Nelietojiet Norvir šādos gadījumos**”).
- **Steroīdi** (piemēram, deksametazons, flutikazona propionāts, prednizolons vai triamcinolons), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs, kas var veicināt Kušinga sindromu (apaļīgas sejas veidošanos) un samazināt steroīdo hormonu izdali. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu steroīdu devu vai veikt rūpīgu Jūsu blakusparādību kontroli.
- **Trazodons** (antidepresants), lietojot kopā ar Norvir, var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības, kā slikta dūša, reibonis, pazemināts asinsspiediens un sinkope.
- **Rifampicīns** (lieto tuberkulozes ārstēšanai) tā kā, lietojot kopā ar Norvir, var izraisīt smagus aknu darbības traucējumus.
- **Bosentāns, riociguats** (lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs.

Ir citas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar Norvir, jo to iedarbība, vienlaicīgi lietojot, var pastiprināties vai pavājināties. Dažos gadījumos Jūsu ārstam var būt jāveic noteiktas pārbaudes, jāmaina devas vai regulāri Jūs jāizmeklē. Pasakiet ārstam, ja lietojat kādas recepšu vai bezrecepšu zāles, tai skaitā ārstniecības augu preparātus, taču īpaši svarīgi ir pieminēt tālāk norādītās zāles:

- amfetamīns vai amfetamīna atvasinājumi;
- antibiotikas (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, rifabutīns);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, abemaciclibs, afatinibs, apalutamīds, ceritinibs, enkorafenibs, dasatinibs, ibrutinibs, nilotinibs, venetoklakss, vinkristīns, vinblastīns);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinibs);
- antikoagulanti (piemēram, dabigatrāna eteksilāts, edoksabāns, rivaroksabāns, vorapaksars, varfarīns);
- antidepresanti (piemēram, amitriptilīns, dezipramīns, fluoksetīns, imipramīns, nefazodons, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns, trazodons);
- pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols);
- prethistamīna līdzekļi (piemēram, loratadīns, feksofenadīns);
- pretretrovīrusu zāles, tai skaitā HIV proteāzes inhibitori (atazanavīrs, darunavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, tipranavīrs), nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) un citas zāles (maraviroks, raltegravīrs);
- prettuberkulozes zāles (bedahilīns un delamanīds);
- pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un simeprevīrs);
- trauksmei, buspīrons;
- pretastmas līdzekļi, teofilīns, salmeterols;
- atovakvons, noteikta tipa pneimonijas un malārijas ārstēšanai;
- buprenorfīns, pretsāpju līdzeklis, ko lieto hronisku sāpju ārstēšanai;
- bupropions, ko lieto smēķēšanas atmešanai;
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns);
- sirds zāles (piemēram, dizopiramīds, meksiletīns un tādi kalcija kanālu blokatori kā amlodipīns, diltiazems un nifedipīns);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, everolīms);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzerā darbības traucējumus);
- morfīns un morfīnam līdzīgās zāles spēcīgu sāpju ārstēšanai (piemēram, metadons, fentanils);
- miegazāles (piemēram, alprazolāms, zolpidēms) un midazolāms injekcijas veidā;
- trankvilizatori (piemēram, haloperidols, risperidons, tioridazīns);
- kolhicīns, podagras ārstēšanai.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar Norvir. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “**Nelietojiet Norvir šādos gadījumos**”.

Norvir kopā ar uzturu un dzērienu

Skatiet 3. punktu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, ir ļoti svarīgi pirms šo zāļu lietošanas konsultēties ar ārstu.

Ir liels informācijas apjoms par ārstēšanu ar ritonavīru (Norvir aktīvā viela) grūtniecības laikā. Kopumā sievietēm pēc pirmajiem trīs grūtniecības mēnešiem ritonavīrs tika lietots kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs) kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem. Norvir lietošana neliecina par iedzimtu defektu biežuma palielināšanos salīdzinājumā ar kopējā iedzīvotāju grupā paredzamo.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Norvir lietošana var radīt reiboni. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja izjūtat ietekmi.

3. Kā lietot Norvir

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles jālieto vienreiz vai divreiz dienā kopā ar ēdienu katru dienu.

Devām, kas iepakotas precīzi 100 mg apjomā (100 vai 200 mg), izberiet visu paciņas saturu pilnībā uz mīksta ēdiena (ābolu biezeņa vai vaniļas pudīņa) vai sajauciet ar nelielu daudzumu šķidruma (ūdens, šokolādes piena vai bērnu pārtikas) un izlietojiet visu porciju.

Devām, kas mazākas par 100 mg, un devām, kuru apjoms ir starp 100 mg robežām, ar šķidrumu jā sajauc viss paciņas saturs un tad jādozē atbilstošais ārsta norādītais ml tilpums, izmantojot perorālās dozēšanas šļirci.

Zāļu lietošanai, izmantojot barošanas caurulīti, sekojiet norādījumiem apakšpunktā „Kā uzņemt pareizu devu Norvir pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas, kas sajaukta ar pārtiku (pilna paciņa)?” Par maisījuma pagatavošanu ar ūdeni. Ievērojiet barošanas caurulītes lietošanas norādījumus, lai uzņemtu zāles.

Norvir ieteicamā deva:

Norvir lieto, lai pastiprinātu citu pret-HIV zāļu iedarbību. Parasti deva pieaugušajiem ir 1 vai 2 paciņas vienu vai divas reizes dienā. Precīzākus ieteikumus par devām, tai skaitā bērniem, lasiet pret-HIV zāļu, ar kurām Norvir lieto kombinācijā, lietošanas instrukcijā.

Ārsts Jums pateiks, kāda deva ir jālieto.

Norvir jālieto katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties. Ja kāda blakusparādība traucē lietot Norvir kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu. Caurejas epizožu laikā ārsts var lemt par papildus novērošanas nepieciešamību.

Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārliecinieties, ka Jums ir pietiekami daudz Norvir. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliecinieties, vai Jums ir pietiekami daudz Norvir līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.

Norvir pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir ilgstoša pēcgarša. Zemesriekstu sviesta, lazdu riekstu šokolādes krēma vai upeņu sīrupa lietošana uzturā uzreiz pēc zāļu lietošanas var palīdzēt likvidēt pēcgaršu mutē.

Vienā reizē pagatavojiet tikai vienu devu, izmantojot pareizo skaitu paciņu. Samaisot pulveri ar ēdienu vai šķidrumu, izlietojiet visu devu 2 stundu laikā. Nejauciet Norvir kopā ar kādu citu vielu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu.

Kā uzņemt pareizu devu Norvir pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas, kas sajaukta ar pārtiku (pilna paciņa)?

Sekoјiet zemāk sniegtajiem norādījumiem:



1. attēls.

1. solis. Pirms Norvir devas sajaukšanas sameklējiet visas nepieciešamās sastāvdaļas (skatiet 1. attēlu).

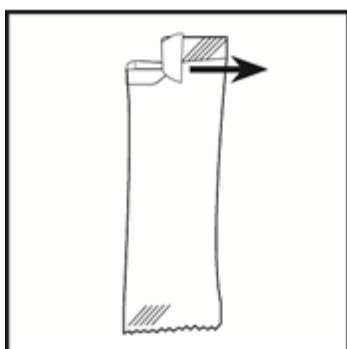
2. solis. Pārbaudiet recepti, lai pārlicinātos par paciņu skaitu vai pazvaniet savam ārstam vai farmaceitam.

3. solis. Pirms trauciņa maisījuma pagatavošanai pirmās lietošanas reizes to izmazgājiet ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli. Noskalojiet un ļaujiet nožūt.



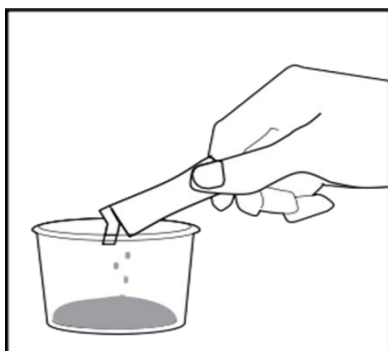
2. attēls.

5. solis. Atplēsiet zāļu paciņu (skatiet 3. attēlu).



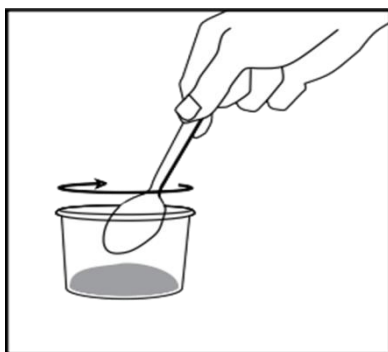
3. attēls.

6. solis. Uzberiet VISU pulveri no paciņas uz ēdiena (skatiet 4. attēlu).



4. attēls.

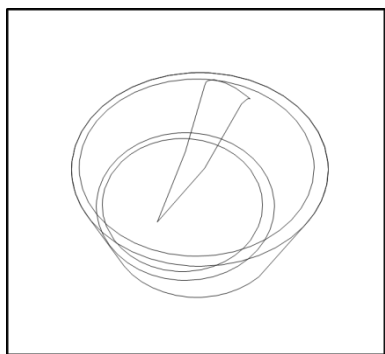
7. solis. Rūpīgi samaisiet (skatiet 5. attēlu).



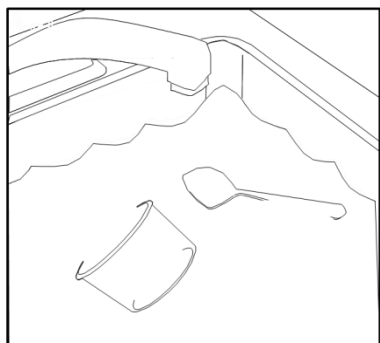
5. attēls.

8. solis. Iedodiet maisījumu pacientam.

9. solis. Jāizlieto ir VISA maisījuma porcija (skatiet 6. attēlu). Ja paliek **pulvera pārpalikumi**, pievienojiet vēl ēdienu un pasniedziet pacientam. *Izlietot 2 stundu laikā.*



6. attēls.

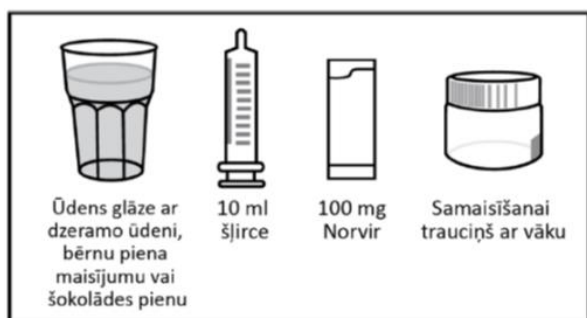


7. attēls.

10. solis. Izmetiet tukšo paciņu atkritumos. Nomazgājiet un nosusiniet maisījuma pagatavošanas vietu. Nekavējoties nomazgājiet karoti un trauciņu ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli (skatiet 7. attēlu). Noskalojiet un ļaujiet nožūt.

Kā uzņemt pareizu devu Norvir pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas, kas sajaukta ar šķidrumu?

Sekoji zemāk sniegtajiem norādījumiem:

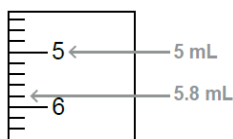


1. attēls.

Kas nepieciešams?

Pirms Norvir devas sajaukšanas sameklējiet visas 1. attēlā parādītās sastāvdaļas

Var būt nepieciešama vairāk nekā 1 paciņa katrai devai. Pārbaudiet parakstīto etiķeti uz kartona iepakojuma vai neskaidrību gadījumā zvaniet savam ārstam vai farmaceitam. Ja nepieciešama vairāk nekā 1 paciņa, atkārtojiet visus soļus ar katru paciņu.



Šļirces lietošana

Pirms dozēšanas šļirces pirmās lietošanas reizes to izmazgājiet ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli. Noskalojiet un ļaujiet nožūt.

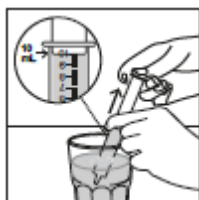
Skalas nolasīšana

- Katrs mililitrs (ml) ir norādīts kā cipars ar garāku līniju.
- Katri 0.2 ml ir norādīti ar īsāku līniju starp cipariem.

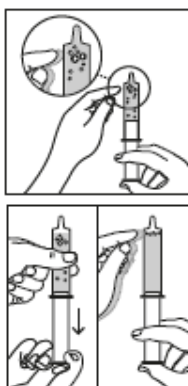
Pārbaudiet šļirci pirms katras izmantošanas reizes

Jums būs nepieciešama jauna šļirce, ja:

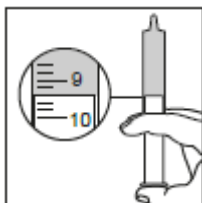
- nevarat šļirci iztīrīt;
- nevarat nolasīt skalu;
- nevarat pakustināt šļirces virzuli;
- šļirce ir bojāta vai caura.



2. attēls.



3. attēls.



4. attēls.

1. solis. Uzpildiet šļirci

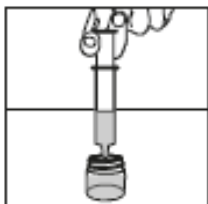
- Iespiediet virzuli līdz galam šļircē.
- Ievietojiet šļirces galu šķidrumā.
- Lēnām velciet šļirces virzuli līdz 10 ml atzīmei uz skalas (skatiet 2. attēlu).

2. solis. Pārvietojiet gaisa burbuļus uz šļirces galu

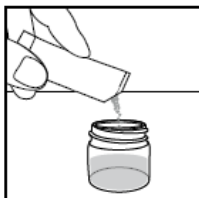
- Turiet šļirci ar galu uz augšu.
- Ar otru roku viegli piesitiet pie šļirces. Tas ļaus gaisa burbuļiem pacelties uz augšu.
- Pavelciet šļirces virzuli uz leju. Uzmanieties, lai to neizvilktu.
- Vēlreiz viegli piesitiet pie šļirces. Tas ļaus atbrīvoties no gaisa burbuļiem un pārļiecināties, ka tie visi ir šļirces augšgalā (skatiet 3. attēlu).

3. solis. Nomēriet šķidruma daudzumu

- Turiet šļirci ar galu uz augšu.
- Lēnām virziet šļirces virzuli uz augšu, līdz tā gals ir pie 9,4 ml atzīmes – tas ļaus atbrīvoties no burbuļiem šļircē (skatiet 4. attēlu).



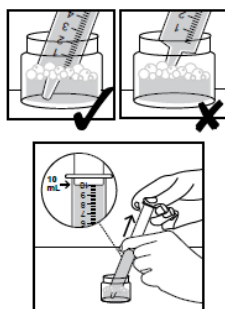
5. attēls.



6. attēls.



7. attēls.



8. attēls.

4. solis. Iztukšojiet šļirci

- Lēnām virziet šļirces virzuli, lai iztukšotu šļirci trauciņā, kas paredzēts maisījuma pagatavošanai (skatiet 5. attēlu).

5. solis. Ieberiet trauciņā pulveri

- Atplēsiēt zāļu paciņu.
- Izberiet visu pulveri trauciņā maisījuma pagatavošanai.
- Pārliecinieties, ka paciņa ir tukša.

Uzmanieties, lai neizbērtu pulveri ārpus trauciņa maisījuma pagatavošanai (skatiet 6. attēlu).

6. solis. Samaisiet pulveri un šķidrumu

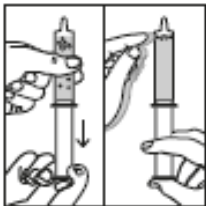
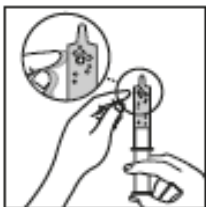
- Cieši aizskrūvējiet vāciņu un kārtīgi sakratiet trauciņu maisījuma pagatavošanai vismaz 90 sekundes, kamēr viss maisījums izšķīdis vienmērīgi.
- Pārbaudiet, vai nav atlikuši pulvera gabaliņi. Ja ir, turpiniet kratīt, kamēr tie izšķīst.
- Šķidrums var izskatīties duļķains – tas ir normāli.
- Ļaujiet šķidrumam pastāvēt 10 minūtes, un pazudīs lielākā daļa gaisa burbuļu.
- Šķidruma augšpusē varētu būt dažī mazi burbuļi – arī tas ir normāli (skatiet 7. attēlu).

7. solis. Uzpildiet šļirci

- Ievirziet šļirces virzuli līdz galam.
- Ievietojiet šļirces galu maisījuma trauciņā līdz apakšai.
- Lēnām virziet šļirces virzuli atpakaļ līdz 10 ml atzīmei – mēģiniet šļircē neievilkt burbuļus (skatiet 8. attēlu).

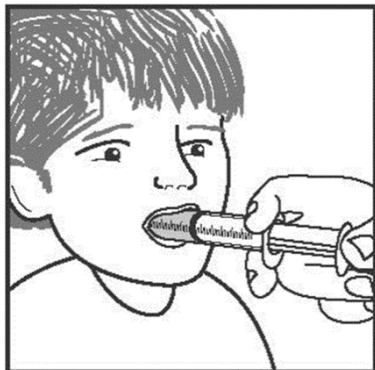
8. solis. Atbrīvojieties no burbuļiem

- Turiet šļirci ar galu uz augšu.
- Viegli piesitiet pie šļirces ar otru roku. Tas ļaus pārvietot burbuļus uz šļirces galu.
- Pavelciet šļirces virzuli uz leju. Uzmanieties, lai neizvilktu to laukā.
- Vēlreiz viegli uzsitiet pa šļirci, lai atbrīvotos no burbuļiem un tie pārvietotos uz šļirces galu (skatiet 9. attēlu).



9. attēls.

10. attēls.



11. attēls.

- e. Lēnām pavirziet šļirces virzuli, līdz šļirces galā pamanāt nelielu daudzumu šķidruma.
- f. Ja šļircē ir lieli gaisa burbuļi, iztukšojiet šķidrumu no šļirces maisījuma trauciņā un vēlreiz veiciet darbības no 7. soļa.

9. solis. Nomēriet devu

- a. Pārbaudiet parakstīto etiķeti uz kartona iepakojuma, lai pārliecinātos par devas daudzumu ml. Neskaidrību gadījumā zvaniet savam ārstam vai farmaceitam.
- b. Turiet šļirci pavērstu pret maisījuma trauciņu un lēnām virziet šļirces virzuli līdz nepieciešamajai devas ml atzīmei (skatiet 10. attēlu).
- c. Ja no šļirces izplūst pārāk daudz šķidruma, sāciet vēlreiz no 7. soļa. Uzmanieties, lai šķidrums neizlītu no maisījuma trauciņa.

10. solis. Iedodiet zāles pacientam

- a. Ievietojiet šļirci pacientam mutē, pavēršot šļirces galu pret vaiga iekšpusi.
- b. Lēnām virziet šļirces virzuli, lai izspiestu visu zāļu devu (skatiet 11. attēlu).
- c. Iedodiet pacientam pilnu devu 2 stundu laikā pēc paciņas atvēršanas.

11. solis (nepieciešamības gadījumā).

Ja nepieciešams izmantot vairāk par vienu paciņu, atkārtojiet procesu no sākuma.

12. solis. Pēc zāļu lietošanas

- a. Ievietojiet tukšo paciņu un zāļu pārpalikumus no maisījuma trauciņa, ja tādi atlikuši, atkritumu maisiņā.
- b. Izņemiet no šļirces virzuli.
- c. Ar rokām nomazgājiet šļirci, virzuli, trauciņu maisījuma pagatavošanai un vāciņu ar siltu ūdeni un trauku mazgājamo līdzekli.

Noskalojiet ar ūdeni un ļaujiet nožūt.
Nemazgāt trauku mazgājamajā mašīnā.
d. Nomazgājiet un nožāvējiet vietu, kurā
veicāt zāļu maisījuma pagatavošanu.

Ja esat lietojis Norvir vairāk nekā noteikts

Jums var rasties nejutīgums, ādas tirpšana, durstīšanas sajūta, ja būsiet lietojis pārāk daudz Norvir. Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis vairāk Norvir nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ja Jūs nevarat sazināties ar ārstu, nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot Norvir

Ja esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk lietojiet izlaisto devu. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, nelietojiet to devu, ko izlaidāt. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Norvir

Pat ja jūtaties labāk, nepārtrauciet Norvir lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Lietojot Norvir kā ieteikts, ir vislielākā iespēja aizkavēt rezistences rašanos pret zālēm.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, Norvir var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Norvir blakusparādības, to lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir atkarīgas arī no šīm citām zālēm. Tāpēc ir svarīgi, lai Jūs uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukcijas blakusparādību nodaļu.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- | | |
|---|---|
| • sāpes vēdera augšdaļā vai lejasdaļā | • tirpšana vai nejutīgums plaukstās, pēdās vai ap lūpām un muti |
| • vemšana | • vājuma/noguruma sajūta |
| • caureja (var būt spēcīga) | • slikta garša mutē |
| • slikta dūša | • nervu bojājumi, kas var izraisīt vājumu un sāpes |
| • pietvīkums, karstuma sajūta | • nieze |
| • galvassāpes | • izsitumi |
| • reibonis | • locītavu sāpes un muguras sāpes |
| • sāpes kaklā | |
| • klepus | |
| • kuņģa darbības traucējumi vai gremošanas traucējumi | |

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- | | |
|---|---|
| • alerģiskas reakcijas, tai skaitā ādas izsitumi (var būt sarkani, izcelti, niezoši), smaga ādas un citu audu tūska | • vēdera pūšanās (gāzu uzkrāšanās) |
| • nespēja gulēt (bezmiegs) | • apetītes zudums |
| • trauksme | • mutes čūlas |
| | • muskuļu sāpes (sāpīgums), jutīgums vai vājums |
| | • drudzis |

- paaugstināts holesterīns
- paaugstināts triglicerīdu līmenis
- podagra
- asiņošana no kuņģa
- aknu iekaisums un dzeltena ādas krāsa vai dzeltenīgs baltumi
- pastiprināta urinācija
- samazināta nieru funkcija
- krampji (lēkmes)
- zems trombocītu līmenis asinīs
- slāpes (dehidratācija)
- patoloģiski smaga asiņošana menstruāciju laikā
- ķermeņa masas samazināšanās
- laboratoriskie izmeklējumi: izmaiņas asins analīžu rezultātos (tādos kā asins sastāvs un šūnu skaits asinīs)
- apjukums
- grūtības koncentrēties
- ģībonis
- neskaidra redze
- plaukstu un pēdu tūska
- augsts asinsspiediens
- zems asinsspiediens un ģībšanas sajūta pieceloties
- aukstas plaukstas un pēdas
- pinnes

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- sirdslēkme
- cukura diabēts
- nieru mazspēja

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- smagas vai dzīvību apdraudošas ādas reakcijas tai skaitā čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze)
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse)
- augsts glikozes līmenis asinīs

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- nierakmeņi

Informējiet savu ārstu, ja Jūs jūtaties slikti (šķebina), Jums ir vemšana, vai ir sāpes vēderā, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Informējiet ārstu arī, ja Jums ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (it īpaši gurnā, ceļgalā vai plecā) un grūtības kustēties, jo tās var būt osteonekrozes pazīmes (skatīt arī **2. punktā Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas**).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar A un B tipa hemofīliju ārstēšanas laikā ar Norvir vai citiem proteāzes inhibitoriem. Ja tā notiek Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto Norvir, ziņots par izmainītiem aknu funkcionālo testu rezultātiem, hepatītu (aknu iekaisumu) un reti – dzelti. Dažiem cilvēkiem bija citas slimības vai arī viņi lietoja citas zāles. Pacientiem, ar esošu aknu slimību vai hepatītu, slimība var paasināties.

Saņemti ziņojumi par muskuļu sāpēm, muskuļu jutīgumu vai vājumu, īpaši gadījumos, kad tiek lietotas holesterīna līmeni pazeminošas zāles kombinācijā ar pretretrovīrusu terapiju, tai skaitā proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos muskuļu pārmaiņas bija nopietnas (rabdomiolīze). Neizskaidrojamu vai nemitīgu muskuļu sāpju, jutīguma, vājuma vai krampju gadījumos, pārstāji lietot zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu tuvākajā slimnīcā.

Pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, ja pēc Norvir lietošanas ievērojat kādus simptomus, kas liecina par alerģisku reakciju, piemēram, izsitumus, niezošus izsitumus vai apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam sazināties ar ārstu, farmaceitu vai neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā vai neatliekamības gadījumā meklēt medicīnisko palīdzību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Norvir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Norvir pulveri iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz paciņas un kartona iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Norvir pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jāuzglabā temperatūrā līdz 30°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pulveris nav bēšā/gaiši dzeltenā līdz dzeltenā krāsā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Norvir satur

- Aktīvā viela ir ritonavīrs. Viena paciņa Norvir satur 100 mg ritonavīra.
- Citas sastāvdaļas ir kopovidons, sorbitāna laurāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds.

Norvir ārējais izskats un iepakojums

Norvir pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir pieejams atsevišķās paciņās ar 100 mg ritonavīra katrā. 30 paciņas ir iepakotas kartona iepakojumā kopā ar trauciņu maisījuma pagatavošanai un 2 perorālās dozēšanas šļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Norvir ir pieejams arī kā apvalkotās tabletes, kas satur 100 mg ritonavīra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 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

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

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)9 7518 4100

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi apstiprināta: (MM/GGGG)

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Norvir 100 mg apvalkotās tabletes *ritonavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Norvir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas
3. Kā lietot Norvir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Norvir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Norvir un kādam nolūkam to lieto

Norvir satur aktīvo vielu ritonavīru. Norvir ir proteāzes inhibitors, kas tiek lietots kombinācijā ar citām pret-HIV zālēm (pretretrovīrusu līdzekļiem) kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs), lai nodrošinātu Jūsu HIV infekcijas kontroli. Ārsts konsultēs par Jums visvairāk piemēroto zāļu kombināciju. Kā pastiprinātājs Norvir tieši neārstē HIV, bet gan paaugstina citu proteāzes inhibitoru līmeni asinīs, lai uzlabotu to iedarbību un nodrošinātu HIV infekcijas kontroli.

Norvir lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.

2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas

Nelietojiet Norvir šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) Norvir sastāvdaļu,
- ja Jums ir smaga aknu slimība,
- ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm:
 - astemizols vai terfenadīns (bieži lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes);
 - amiodarons, bepridils, dronedarons, enkainīds, flekainīds, propafenons, hinidīns (lieto, lai ārstētu neritmisku sirdsdarbību);
 - dihidroergotamīns, ergotamīns (lieto, lai ārstētu migrēnas galvassāpes);
 - ergonovīns, metilergonovīns (lieto stipras asiņošanas apturēšanai, kas var rasties pēc dzemdībām vai aborta);
 - klorazepāts, diazepāms, estazolāms, flurazepāms, triazolāms vai perorāli (iekšķīgi) lietots midazolāms (lieto, lai uzlabotu miegu un/vai mazinātu trauksmi);
 - klozapīns, pimoīds (lieto, lai ārstētu neparastas domas vai izjūtas);
 - kvetiapīns (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
 - lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
 - ranolazīnu (lieto stenokardijas (hroniskas sāpes krūtīs) ārstēšanai);

- petidīns, propoksifēns (lieto, lai mazinātu sāpes);
- cisaprids (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- simvastatīns, lovastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- neratinibs (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- lomitapīds (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);
- alfuzosīns (lieto palielināta prostatas dziedzera ārstēšanai);
- fuzidīnskābe (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- sildenafilis, ja Jūs slimojat ar plaušu slimību, sauktu par pulmonālo arteriālo hipertensiju, kas apgrūtinā elpošanu. Pacienti, kuri neslimo ar šo slimību, var lietot sildenafilu impotencei (erektīlai disfunkcijai) sava ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Norvir**”);
- avanafilis vai vardenafilis (lieto erektīlās disfunkcijas ārstēšanai);
- kolhicīns (podagras ārstēšanai), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Norvir**”);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus, jo tie var traucēt Norvir pilnvērtīgai iedarbībai. Divšķautņu asinszāle bieži ir augu preparātu, kurus Jūs varat iegādāties, sastāvā.

Ja Jūs pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu par citu zāļu izmantošanu Norvir lietošanas laikā.

Par lietošanu kopā ar dažām citām zālēm, kurām ir nepieciešams pievērst īpašu uzmanību, skatiet arī zāļu sarakstu punktā “Citas zāles un Norvir”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Norvir lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Svarīga informācija

- Ja Norvir jālieto kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir svarīgi, lai Jūs arī uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukciju. Šajās instrukcijās var būt papildu informācija par situācijām, kad Norvir nevajadzētu lietot. Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Norvir (ritonavīru) vai citām nozīmētajām zālēm, lūdz, uzdodiet tos savam ārstam vai farmaceitam.
- Norvir nav HIV infekcijas vai AIDS ārstniecisks līdzeklis.
- Cilvēkiem lietojot Norvir joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju vai AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat Norvir.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi:

- Jums ir bijusi **aknu slimība**.
- **B vai C hepatīts**, kas tiek ārstēts ar pretretrovīrusu zāļu kombinācijām, tā kā Jums ir palielināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks. Iespējams ir nepieciešams regulāri veikt asins analīzes, lai pārlicinātos par pienācīgu aknu darbību.
- **Hemofīlija**, tā kā ir saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar hemofīliju, kuri ir lietojuši šāda tipa zāles (proteāzes inhibitorus). Šādas reakcijas iemesls nav zināms. Jums var būt nepieciešamas papildus zāles, lai palīdzētu asinsreči (faktors VIII), lai būtu iespēja kontrolēt jebkura veida asiņošanu.
- **Erektīlā disfunkcija**, tā kā zāles erektīlās disfunkcijas ārstēšanai var izraisīt pazeminātu asinsspiedienu un paildzinātu erekciju.
- **Diabēts**, tā kā ir saņemti ziņojumi par dažiem pacientiem, kuriem lietojot proteāzes inhibitorus, novērota cukura diabēta gaitas pasliktināšanās vai cukura diabēta rašanās.
- **Nieru slimība**, jo Jūsu ārstam var būt nepieciešams pārbaudīt citu Jūsu lietoto zāļu devas (tādu kā proteāzes inhibitori).

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- **Nepārejoša caureja vai vemšana**, jo tas var mazināt Jūsu lietoto zāļu efektivitāti.
- **Slikta dūša** (šķebina), **vemšana** vai ir **sāpes vēderā**, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Dažiem pacientiem, lietojot Norvir, var rasties nopietnas problēmas ar aizkuņģa dziedzeri. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, ja tas ir attiecināms uz Jums.
- **Infekcijas simptomi** – nekavējoši informējiet savu ārstu. Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas var atkal parādīties iepriekšējās infekcijas simptomi, pat tad ja viņi nav zinājuši par tādiem. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildreakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām. Papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīgiem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, nespēku, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūzdu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.
- **Locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, par to informējiet ārstu, tā kā tās var būt pazīmes kaulaudu atmiršanas problēmai (osteonekroze). Dažiem pacientiem, kuri lieto pretretrovīrusu līdzekļus, var attīstīties šī slimība.
- **Muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums**, it īpaši kombinētā pretretrovīrusu terapijā iekļaujot proteāzes inhibitorus un nukleozīdu analogus. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas (skatīt 4. punktā **Iespējamās blakusparādības**).
- **Reibonis, galvas reibšana, sinkope vai neregulāri sirdspuksti**. Dažiem pacientiem, lietojot Norvir, var būt izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG). Pasakiet savam ārstam, ja Jums ir sirds bojājums vai vadāmības traucējumi.
- ja Jums ir kādas citas sūdzības par veselību, apspriediet tās ar savu ārstu cik ātri vien iespējams.

Bērni un pusaudži

Norvir nav ieteicams lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Citas zāles un Norvir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas saņemtas bez receptes. Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar Norvir. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “Nelietojiet Norvir šādos gadījumos”. Ir dažas zāles, kuras var lietot tikai noteiktos apstākļos, kuri aprakstīti tālāk.

Šie brīdinājumi ir jāņem vērā, ja Norvir tiek lietots kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs) kopā ar citām zālēm.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, jo šādā gadījumā jāievēro īpaša piesardzība:

- **Sildenafilis vai tadalafilis** pret impotenci (erektīlai disfunkcijai). Var būt nepieciešamība samazināt šo zāļu devu un/vai lietošanas biežumu, lai izvairītos no asinsspiediena pazemināšanās un erekcijas paildzināšanās. Jūs nedrīkstat lietot Norvir ar sildenafilu, ja Jums ir pulmonālā arteriālā hipertensija (skatīt arī 2. punktu **Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas**). Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat tadalafilu pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai.
- **Kolhicīns** podagras ārstēšanai, jo Norvir var paaugstināt šo zāļu līmeni asinīs. Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Norvir vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, “Nelietojiet Norvir šādos gadījumos”).
- **Digoksīns** (sirds zāles). Jūsu ārstam var būt nepieciešamība pielāgot Jums digoksīna devu un uzraudzīt Jūsu stāvokli lietojot vienlaikus ar Norvir, lai novērstu sirdsdarbības problēmas.
- **Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi**, kas satur etinilestradiolu, tā kā Norvir var pazemināt to efektivitāti. Tā vietā ir ieteicams lietot prezervatīvus vai citas nehormonālas pretapaugļošanās

metodes. Lietojot Norvir ar šāda tipa hormonālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem, Jūs varat novērot arī neregulāru dzemdes asiņošanu.

- **Atorvastatīns vai rosuvastatīns** (paaugstinātam holesterīna līmenim), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs. Pirms holesterīna līmeni pazeminošu zāļu lietošanas kopā ar Norvir, konsultējieties ar ārstu (skatīt arī “**Nelietojiet Norvir šādos gadījumos**”).
- **Steroīdi** (piemēram, deksametazons, flutikazona propionāts, prednizolons, triamcinolons), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs, kas var veicināt Kušinga sindromu (apaļīgas sejas veidošanos) un samazināt steroīdo hormonu izdali. Jūsu ārsts var vēlēties samazināt Jūsu steroīdu devu vai veikt rūpīgu Jūsu blakusparādību kontroli.
- **Trazodons** (antidepresants), lietojot kopā ar Norvir var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības, kā slikta dūša, reibonis, pazemināts asinsspiediens un sinkope.
- **Rifampicīns** (lieto tuberkulozes ārstēšanai) tā kā, vienlaicīgi lietojot kopā ar Norvir var izraisīt smagus aknu darbības traucējumus.
- **Bosentāns, riociguats** (lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai), tā kā Norvir var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju asinīs.

Ir citas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar Norvir, jo to iedarbība, vienlaicīgi lietojot, var pastiprināties vai pavājināties. Dažos gadījumos Jūsu ārstam var būt jāveic noteiktas pārbaudes, jāmaina devas vai regulāri Jūs jāizmeklē. Pasakiet ārstam, ja lietojat kādas recepšu vai bezrecepšu zāles, tai skaitā ārstniecības augu preparātus, taču īpaši svarīgi ir pieminēt tālāk norādītās zāles:

- amfetamīns vai amfetamīna atvasinājumi;
- antibiotikas (piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, rifabutīns);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, abemaciclibs, afatinibs, apalutamīds, ceritinibs, enkorafenibs, dasatinibs, ibrutinibs, nilotinibs, venetoklakss, vinkristīns, vinblastīns);
- zāles maza trombocītu skaita asinīs ārstēšanai (piemēram, fostamatinibs);
- antikoagulantus (piemēram, dabigatrāna eteksilāts, edoksabāns, rivaroksabāns, vorapaksars, varfarīns);
- antidepresanti (piemēram, amitriptilīns, dezipramīns, fluoksetīns, imipramīns, nefazodons, nortriptilīns, paroksetīns, sertralīns, trazodons);
- pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- prethistamīna līdzekļi (piemēram, loratadīns, feksofenadīns);
- pretretrovīrusu zāles, tai skaitā HIV proteāzes inhibitori (atazanavīrs, darunavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, tipranavīrs), nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) un citas zāles (maraviroks, raltegravīrs);
- prettuberkulozes zāles (bedahilīns un delamanīds);
- pretvīrusu zāles, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un simeprevīrs);
- trauksmei, buspirons;
- pretastmas līdzekļi, teofilīns, salmeterols;
- atovakvons, noteikta tipa pneimonijas un malārijas ārstēšanai;
- buprenorfīns, pretsāpju līdzeklis, ko lieto hronisku sāpju ārstēšanai;
- bupropions, ko lieto smēķēšanas atmešanai;
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, divalproekss, lamotrigīns, fenitoīns);
- sirds zāles (piemēram, dizopiramīds, meksiletīns un tādi kalcija kanālu blokatori kā amlodipīns, diltiazems un nifedipīns);
- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, everolīms);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- morfīns un morfinam līdzīgās zāles spēcīgu sāpju ārstēšanai (piemēram, metadons, fentanils);
- miegazāles (piemēram, alprazolāms, zolpidēms) un midazolāms injekcijas veidā;
- trankvilizatori (piemēram, haloperidols, risperidons, tioridazīns);
- kolhicīns, podagras ārstēšanai.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat lietot kopā ar Norvir. Tās minētas iepriekš 2. punktā aiz virsraksta “**Nelietojiet Norvir šādos gadījumos**”.

Norvir kopā ar uzturu un dzērienu

Norvir tabletes ieteicams lietot kopā ar uzturu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, ir ļoti svarīgi pirms šo zāļu lietošanas konsultēties ar ārstu.

Ir liels informācijas apjoms par ārstēšanu ar ritonavīru (Norvir aktīvā viela) grūtniecības laikā. Kopumā sievietēm pēc pirmajiem trīs grūtniecības mēnešiem ritonavīrs tika lietots kā balstdeva (farmakokinētikas pastiprinātājs) kopā ar citiem proteāzes inhibitoriem. Norvir lietošana neliecina par iedzimtu defektu biežuma palielināšanos salīdzinājumā ar kopējā iedzīvotāju grupā paredzamo.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Norvir lietošana var radīt reiboni. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja izjūtat ietekmi.

Norvir satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Norvir

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Šīs zāles jālieto vienreiz vai divreiz dienā kopā ar ēdienu katru dienu.

Svarīgi ir Norvir tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Norvir ieteicamā deva:

Norvir lieto, lai pastiprinātu noteiktu citu pret-HIV zāļu iedarbību. Parasti deva pieaugušajiem ir 1 vai 2 tabletes vienu vai divas reizes dienā. Precīzākus ieteikumus par devām, tai skaitā bērniem, lasiet pret-HIV zāļu, ar kurām Norvir lieto kombinācijā, lietošanas instrukcijā.

Ārsts Jums pateiks, kāda deva ir jālieto.

Norvir jālieto katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties. Ja kāda blakusparādība traucē lietot Norvir kā norādīts, nekavējoties pasakiet to ārstam. Caurejas epizožu laikā ārsts var lemt par papildus novērošanas nepieciešamību.

Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārliecinieties, ka Jums ir pietiekami daudz Norvir. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliecinieties, vai Jums ir pietiekami daudz Norvir līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.

Ja esat lietojis Norvir vairāk nekā noteikts

Jūs varat izjust nejutīgumu, ādas tirpšanu, durstīšanas sajūtu, ja būsiet lietojis pārāk daudz Norvir. Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis vairāk Norvir nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ja Jūs nevarat sazināties ar ārstu, nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot Norvir

Ja esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto devu. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, nelietojiet to devu, ko izlaidāt. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Norvir

Pat ja jūtaties labāk, nepārtrauciet Norvir lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Lietojot Norvir kā ieteikts, ir vislielākā iespēja aizkavēt rezistences rašanos pret zālēm.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, Norvir var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Norvir blakusparādības, to lietojot kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ir atkarīgas arī no šīm citām zālēm. Tāpēc ir svarīgi, lai Jūs uzmanīgi izlasītu šo citu zāļu lietošanas instrukcijas blakusparādību nodaļu.

Iespējamo blakusparādību biežums sakārtots atbilstoši šādai klasifikācijai:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- sāpes vēdera augšdaļā vai lejasdaļā
- vemšana
- caureja (var būt spēcīga)
- slikta dūša
- pietvīkums, karstuma sajūta
- galvassāpes
- reibonis
- sāpes kaklā
- klepus
- kuņģa darbības traucējumi vai gremošanas traucējumi
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās, pēdās vai ap lūpām un muti
- vājuma/noguruma sajūta
- slikta garša mutē
- nervu bojājumi, kas var izraisīt vājumu un sāpes
- nieze
- izsitumi
- locītavu sāpes un muguras sāpes

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā ādas izsitumi (var būt sarkani, izcelti, niezoši), smaga ādas un citu audu tūska
- nespēja gulēt (bezmiegs)
- trauksme
- paaugstināts holesterīna līmenis
- paaugstināts triglicerīdu līmenis
- podagra
- asiņošana no kuņģa
- aknu iekaisums un dzeltena ādas krāsa vai dzeltenīgs baltumi
- pastiprināta urinācija
- samazināta nieru funkcija
- vēdera pūšanās (gāzu uzkrāšanās)
- apetītes zudums
- mutes čūlas
- muskuļu sāpes (sāpīgums), jutīgums vai vājums
- drudzis
- ķermeņa masas samazināšanās
- laboratoriskie izmeklējumi: izmaiņas asins analīžu rezultātos (tādos kā asins sastāvs un šūnu skaits asinīs)
- apjukums
- grūtbības koncentrēties
- gēibonis

- krampji (lēkmes)
- zems trombocītu līmenis asinīs
- slāpes (dehidratācija)
- patoloģiski smaga asiņošana menstruāciju laikā
- neskaidra redze
- plauktu un pēdu tūska
- augsts asinsspiediens
- zems asinsspiediens un ģībšanas sajūta pieceloties
- aukstas plaukstas un pēdas
- pinnes

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- sirdslēkme
- cukura diabēts
- nieru mazspēja

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- smagas vai dzīvību apdraudošas ādas reakcijas, tai skaitā čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermālā nekrolīze)
- smagas alerģiskas reakcijas (anafilakse)
- augsts glikozes līmenis asinīs

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- nierakmeņi

Informējiet savu ārstu, ja Jūs jūtaties slikti (šķebina), Jums ir vemšana, vai ir sāpes vēderā, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Informējiet ārstu arī, ja Jums ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (it īpaši gurnā, ceļgalā vai plecā) un grūtības kustēties, jo tās var būt osteonekrozes pazīmes (skatīt arī **2. punktu “Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Norvir lietošanas”**).

Saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu pacientiem ar A un B tipa hemofīliju ārstēšanas laikā ar Norvir vai citiem proteāzes inhibitoriem. Ja tā notiek ar Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Pacientiem, kuri lieto Norvir, ziņots par izmainītiem aknu funkcionālo testu rezultātiem, hepatītu (aknu iekaisumu) un reti – dzelti. Dažiem cilvēkiem bija citas slimības vai arī viņi lietoja citas zāles. Pacientiem, ar esošu aknu slimību vai hepatītu, slimība var paasināties.

Saņemti ziņojumi par muskuļu sāpēm, muskuļu jutīgumu vai vājumu, īpaši gadījumos, kad tiek lietotas holesterīna līmeni pazeminošas zāles kombinācijā ar pretretrovīrusu terapiju, tai skaitā proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos muskuļu pārmaiņas bija nopietnas (rabdomiolīze). Neizskaidrojamu vai nemitīgu muskuļu sāpju, jutīguma, vājuma vai krampju gadījumos, pārstāji lietot zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz neatliekamās palīdzības nodaļu tuvākajā slimnīcā.

Pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, ja pēc Norvir lietošanas ievērojat kādus simptomus, kas liecina par alerģisku reakciju, piemēram, izsitumus, niezošus izsitumus vai apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam sazināties ar ārstu, farmaceitu vai neatliekamās palīdzības nodaļu slimnīcā vai neatliekamības gadījumā meklēt medicīnisko palīdzību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Norvir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Norvir pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Norvir satur

- Aktīvā viela ir ritonavīrs. Katrā tabletē ir 100 mg ritonavīra.
- Citas tabletes sastāvdaļas ir: kopovidons, sorbitāna laurāts, bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrijs stearilfumarāts.
- Tabletes apvalka sastāvdaļas ir hipromeloze, titāna dioksīds, makrogols, hidroksipropilceluloze, talks, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, polisorbāts 80.

Norvir ārējais izskats un iepakojums

Norvir apvalkotās tabletes ir baltā krāsā ar koda “NK” iespaidumu vienā pusē.

Norvir apvalkotās tabletes ir pieejamas trīs iepakojuma veidos:

- 1 pudele ar 30 tabletēm,
- 1 pudele ar 60 tabletēm,
- Multipakā ir 3 pudeles ar 30 apvalkotām tabletēm katrā (90 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Norvir ir pieejams arī kā pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, kas satur 100 mg ritonavīra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas
apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 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 S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.