

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norvir 100 mg pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic pulbere pentru suspensie orală conține ritonavir 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare bej/galbenă pal până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ritonavir este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 (adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste).

4.2 Doze și mod de administrare

Ritonavir trebuie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic concomitent cu alți inhibitori de protează, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorul de protează respectiv.

S-au aprobat următorii inhibitori de protează HIV-1 pentru a fi utilizați în asociere cu ritonavir ca potențator farmacocinetic în dozele menționate în continuare.

Adulți

Amprenavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Lopinavir combinat cu ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg sau 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții care au utilizat anterior tratament antiretroviral (TAR). La pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral, tratamentul se începe cu saquinavir 500 mg de două ori pe zi, cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Tipranavir 500 mg de două ori pe zi cu ritonavir 200 mg de două ori pe zi. Nu se utilizează tipranavir cu ritonavir la pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral.

Darunavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR. La unii pacienți care au utilizat anterior TAR, se poate utiliza darunavir 800 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Pentru informații suplimentare privind doza administrată o dată pe zi la pacienții care au utilizat anterior TAR, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al darunavir.

Darunavir 800 mg o dată pe zi concomitent cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale.

Copii și adolescenți

Ritonavir se recomandă copiilor cu vârsta de 2 ani și peste. Pentru informații suplimentare privind doza, citiți informațiile despre Inhibitorii de protează (IP) aprobați pentru a fi administrați concomitent cu ritonavir.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deoarece ritonavir este metabolizat în principal la nivel hepatic, ritonavir poate fi adecvat pentru utilizarea cu prudență ca potențator farmacocinetic la pacienții cu insuficiență renală în funcție de inhibitorul de protează cu care se administrează concomitent. Oricum, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă scăderea clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează pe care-l administrați concomitent pentru a afla informații specifice privind doza la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir nu se administrează ca potențator farmacocinetic la pacienții cu boli hepatice decompensate (vezi pct. 4.3). În absența studiilor de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă stabilă (Clasa C Child-Pugh) fără decompensare, se impune prudență atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, putând avea loc creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului de protează administrat concomitent. La pacienții cu insuficiență hepatică, recomandările specifice pentru utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații specifice privind doza la acest grup populațional, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Adulți

Doza recomandată de Norvir pulbere pentru suspensie orală este de 600 mg (șase plicuri) de două ori pe zi pe cale orală.

Creșterea treptată a dozei de ritonavir la inițierea tratamentului poate îmbunătăți toleranța. Tratamentul trebuie inițiat cu 300 mg (trei plicuri) de două ori pe zi pentru o perioadă de trei zile și crescut cu 100 mg (un plic) de două ori pe zi, creștere până la 600 mg de două ori pe zi într-o perioadă de timp nu mai lungă de 14 zile. Doza de 300 mg două ori pe zi nu trebuie să se administreze pacienților mai mult de 3 zile.

Consultați punctul Mod de administrare de mai jos și pct. 6.6 pentru detalii privind prepararea dozelor.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza de Norvir pulbere pentru suspensie orală recomandată la copii este de 350 mg/m² pe cale orală, de două ori pe zi și nu trebuie să depășească 600 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Norvir trebuie inițiat cu o doză de 250 mg/m² și apoi crescută cu câte 50 mg/m² de două ori pe zi, la intervale de 2-3 zile.

**Recomandări privind doza la copii pentru Norvir pulbere pentru suspensie orală
(preparată sub forma a 100 mg/10 ml)*†**

Suprafața corporală* (m²)	Doza de 2 ori pe zi 250 mg/m²	Doza de 2 ori pe zi 300 mg/m²	Doza de 2 ori pe zi 350 mg/m²
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Atunci când se amestecă cu 9,4 ml de lichid, concentrația suspensiei este de 10 mg/ml.

†În unele cazuri, volumele și/sau dozele se ajustează pentru a se asigura doza recomandată finală și volumul dozei.

Suprafața corporală (SC) poate fi calculată folosind următoarea formulă: $SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțime (cm)} \times \text{greutate corporală (kg)})/3600}$

Pentru a calcula volumul de soluție care trebuie administrat (în ml), pentru suprafața corporală intermediară care nu este inclusă în tabelul anterior, suprafața corporală trebuie multiplicată cu: 25 pentru doza de 250 mg/m²; cu 30 pentru doza de 300 mg/m²; și cu 35 pentru doza de 350 mg/m².

Consultați punctul Mod de administrare de mai jos și pct. 6.6 pentru detalii privind prepararea dozelor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele de farmacocinetică au arătat că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2)

Insuficiență renală

În prezent, nu sunt disponibile date specifice pentru aceste grupe de pacienți și de aceea nu pot fi făcute recomandări specifice privind doza. Clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil; de aceea nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, este puțin probabil să se elimine semnificativ prin hemodializă sau prin dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Datele farmacocinetice arată că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării Norvir la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Norvir pulbere pentru suspensie orală se administrează pe cale orală, se toarnă pe alimente moi (piure de mere sau budincă de vanilie), sau se amestecă cu un lichid (apă, lapte cu ciocolată sau lapte praf pentru sugari). Pentru detalii cu privire la pregătirea și administrarea Norvir pulbere pentru suspensie orală, vezi pct 6.6. Orice amestec în afara recomandărilor este responsabilitatea specialistului în domeniul sănătății sau a utilizatorului.

Norvir pulbere pentru suspensie orală trebuie administrat cu alimente. Gustul amar al Norvir pulbere pentru suspensie orală poate fi diminuat dacă sunt luate imediat după administrarea dozei unt de arahide, pastă de ciocolată cu alune sau sirop de coacaze negre.

Doza prescrisă de Norvir pulbere pentru suspensie orală poate fi administrată printr-un tub de alimentare după ce a fost amestecat cu apă așa cum este detaliat la pct. 6.6. Urmăți instrucțiunile privind administrarea medicamentului utilizând tubul de alimentare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului menționați la pct. 6.1.

Atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic al altor IP, citiți punctul contraindicații din Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir nu trebuie administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral pacienților cu insuficiență hepatică decompensată.

Studii *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că ritonavir este un inhibitor potent al biotransformărilor mediate pe calea citocromului CYP 3A și a citocromului CYP 2D6. Următoarele medicamente sunt contraindicate atunci când sunt utilizate în asociere cu ritonavir și, în afară de cazul în care este menționat altfel, contraindicația are la bază capacitatea ritonavir de a inhiba metabolizarea medicamentului administrat concomitent, rezultând o expunere crescută la medicamentul administrat concomitent și risc de apariție a reacțiilor adverse semnificative clinic.

Efectul de modulare enzimatică al ritonavir poate fi dependent de doză. Pentru unele medicamente, contraindicațiile pot fi mai importante atunci când ritonavir se utilizează ca antiretroviral decât atunci când se utilizează ca potențator farmacocinetic (de exemplu rifabutină și voriconazol):

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent		
Antagoniști ai receptorilor α_1 -adrenergici	Alfuzosin	Creșterea concentrațiilor plasmatice de alfuzosin, ceea ce poate duce la hipotensiune arterială severă (vezi pct. 4.5).
Analgezice	Petidină, propoxifen	Creșterea concentrațiilor plasmatice de norpetidină și propoxifen. Astfel, crește riscul de deprimare respiratorie gravă sau de apariție a tulburărilor hematologice sau a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină	Creșterea concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină. Astfel, crește riscul apariției aritmiilor sau a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antibiotice	Acid fusidic	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir.
Antifungice	Voriconazol	Utilizarea concomitentă de ritonavir (400 mg de două ori pe zi sau mai mult) și de voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol și posibil a pierderii efectului acestuia (vezi pct. 4.5).
Medicamente utilizate în tratamentul gutei	Colchicină	Posibilitate de apariție a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol, la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșterea concentrațiilor plasmatice de astemizol și terfenadină. Astfel, crește riscul aritmiilor grave determinate de aceste medicamente.
Antimicobacteriene	Rifabutină	Utilizarea concomitentă de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) în doză ca medicament antiretroviral și rifabutină, conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei și la apariția riscului de evenimente adverse inclusiv uveită (vezi pct. 4.4). Recomandările privind utilizarea ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic în asociere cu rifabutină sunt menționate la pct. 4.5.
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Clozapină, pimozidă	Creșterea concentrațiilor plasmatice de clozapină și pimozidă. Astfel, crește riscul tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei care pot duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Derivați de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergotamină conducând la toxicitate acută de tip ergot, inclusiv spasm vascular și ischemie.
Medicamente cu efect asupra motilității GI	Cisapridă	Creșterea concentrațiilor plasmatice de cisapridă. Astfel, crește riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament.
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei	Lovastatină, simvastatină	Creșterea concentrațiilor plasmatice de lovastatină și simvastatină; astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv de rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai PDE5	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Creșterea concentrației plasmatice de sildenafil. Prin urmare, crește posibilitatea apariției reacțiilor adverse asociate cu sildenafil (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru date privind administrarea concomitentă a sildenafil la pacienți cu tulburări ale erecției.
	Vardenafil	Creșteri ale concentrației plasmatice ale vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam	Creșterea concentrațiilor plasmatice de clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul sedării accentuate și al deprimării respiratorii determinate de aceste medicamente (pentru precauții în cazul administrării formei injectabile de midazolam, vezi pct. 4.5).
Scăderea concentrațiilor plasmatice ale ritonavir		
Preparate pe bază de plante medicinale	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmatice și de reducere a eficacității clinice ale ritonavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ritonavir nu vindecă infecția cu HIV-1 sau SIDA. Pacienții care utilizează ritonavir sau oricare alt tratament antiretroviral pot continua să dezvolte infecții oportuniste sau alte complicații asociate infecției cu HIV-1.

Atunci când ritonavir se utilizează ca potențator farmacocinetic în asociere cu alți IP, trebuie luate în considerare detaliile complete privind atenționările și precauțiile importante pentru un anumit IP, prin urmare trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al IP respectiv.

Doza de ritonavir folosită ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic

Pacienți cu diaree cronică sau cu malabsorbție

În cazul apariției diareei, se recomandă monitorizare suplimentară. Frecvența relativ crescută de apariție a diareei în timpul tratamentului cu ritonavir poate compromite absorbția și eficacitatea ritonavir sau a altor medicamente similare (din cauza scăderii complianței). Vărsăturile grave persistente și/sau diareea asociate cu utilizarea ritonavir pot compromite, de asemenea, funcția renală. La pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea funcției renale.

Hemofilie

La pacienții cu hemofilie de tip A sau B tratați cu inhibitori de protează s-a raportat accentuarea sângerărilor, inclusiv hematoame spontane cutanate și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat factor VIII suplimentar. În mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu inhibitori de protează s-a continuat sau a fost reintrodus dacă a fost întrerupt. S-a evocat o relație de cauzalitate deși nu a fost elucidat mecanismul prin care acționează.

De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați privind posibilitatea accentuării sângerărilor.

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Pancreatită

Dacă simptomele clinice (greață, vărsături, durere abdominală) sau modificările valorilor parametrilor de laborator (cum este creșterea valorilor lipazei și ale amilazei plasmatică) sugerează apariția pancreatitei, acest diagnostic trebuie luat în considerare. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie evaluați, iar dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită, tratamentul cu Norvir trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie față de germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și aceasta poate determina modificări grave ale stării clinice sau agravarea simptomatologiei. În mod specific, aceste reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni de la inițierea tratamentului TARC. Exemple relevante sunt reținute cu citomegalovirus, infecții generalizate sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Boli hepatice

Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu boli hepatice decompensate. Pacienții cu hepatită cronică B sau C cărora li se administrează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice grave și potențial letale. În cazul unui tratament antiretroviral concomitent cu tratamentul pentru hepatita B sau C, vă rugăm citiți informațiile relevante privind aceste medicamente.

La pacienții cu disfuncții hepatice pre-existente, inclusiv hepatită cronică activă, disfuncțiile hepatice sunt mai frecvente în timpul tratamentului antiretroviral combinat, aceștia necesitând monitorizare în conformitate cu standardele clinice. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în momentul în care este evidentă agravarea bolii hepatice.

Boli renale

Deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală (vezi și pct. 4.2).

În practica clinică, s-au raportat insuficiență renală, alterare a funcției renale, creștere a creatininei, hipofosfatemie și tubulopatie proximală (inclusiv sindrom Fanconi) în cazul utilizării fumaratului de tenofovir disoproxil (FD) (vezi pct. 4.8).

Erori în medicație

O atenție deosebită trebuie acordată la calculul corect al dozei de Norvir, la prescrierea medicamentului, transmiterea de informații și instrucțiuni de dozare pentru a minimiza riscul erorilor de medicație și de subdozare. Acest lucru este important mai ales pentru sugari și copii mici.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (inclusiv utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți sănătoși, s-a pus în evidență că ritonavir poate determina prelungirea redusă, asimptomatică, a intervalului PR. S-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La pacienții care au primit ritonavir și aveau boli cardiace structurale și tulburări de conducere pre-existente sau la pacienții care utilizau medicamente care determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir). La acești pacienți, Norvir trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni cu alte medicamente

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Următoarele atenționări și precauții trebuie luate în considerare atunci când ritonavir se utilizează ca medicament antiretroviral. Nu se poate considera că următoarele precauții și atenționări sunt valabile atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic în doze de 100 mg și 200 mg. Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, trebuie luate în considerare detaliile complete privind precauțiile și atenționările importante pentru un anume IP, de aceea trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4, pentru IP specific pentru a stabili dacă informațiile de mai jos sunt aplicabile.

Inhibitori ai PDE5

La pacienții la care se administrează ritonavir trebuie făcută cu deosebită prudență prescrierea de sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul tulburărilor de erecție. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de ritonavir cu aceste medicamente, să conducă la creșterea substanțială a concentrațiilor lor plasmatiche și la apariția unor reacții adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu

ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei, simvastatina și lovastatina sunt dependenți în mare măsură de CYP3A pentru metabolizare, astfel nu se recomandă utilizarea ritonavir concomitent cu simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rhabdmioliză. Sunt necesare precauții și trebuie luată în considerare reducerea dozei, atunci când ritonavir se utilizează concomitent cu atorvastatina care este metabolizată într-o mai mică măsură de CYP3A4. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Nu se cunoaște cu certitudine mecanismul acestei interacțiuni, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Trebuie administrate cele mai mici doze de atorvastatină sau rosuvastatină atunci când acestea se utilizează împreună cu ritonavir în doza de potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni atunci când se utilizează împreună cu ritonavir. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor al HMG-CoA reductazei, se recomandă pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Colchicină

La pacienții tratați cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A, cum este ritonavir, au fost raportate interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Digoxină

Sunt necesare precauții speciale atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează digoxină deoarece se așteaptă ca administrarea concomitentă de ritonavir cu digoxină să crească concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Concentrațiile crescute ale digoxinei pot descrește în timp (vezi pct. 4.5).

În cazul în care se inițiază tratament cu ritonavir pacienților care sunt în tratament cu digoxină, doza de digoxină trebuie înjumătățită față de doza recomandată, iar pacienții trebuie urmăriți mai atent decât în mod obișnuit, timp de câteva săptămâni după instituirea administrării concomitente de ritonavir cu digoxină.

În cazul pacienților care utilizau ritonavir în momentul inițierii tratamentului cu digoxină, digoxina trebuie introdusă treptat. Concentrațiile plasmatice de digoxină trebuie monitorizate mai atent în acest timp, cu ajustarea dozei atât cât este necesar luându-se în considerare datele clinice, electrocardiografice și concentrațiile plasmatice ale digoxinei.

Etinilestradiol

Se recomandă utilizarea metodelor contraceptive de barieră sau a altor metode contraceptive nehormonale atunci când se utilizează ritonavir în doze terapeutice sau mai mici, deoarece ritonavir probabil reduce efectul acestor medicamente și schimbă profilul sângerărilor uterine în cazul în care se administrează concomitent cu estradiol prezent în medicamentele contraceptive.

Glucocorticoizi

Administrarea concomitentă a ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4 nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenalei (vezi pct. 4.5).

Trazodonă

Atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează trazodonă, se recomandă prudență deosebită. Trazodona este un substrat pentru CYP3A4 și se așteaptă ca administrarea concomitentă cu ritonavir să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de trazodonă. Într-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă la voluntari sănătoși în care s-a folosit în monoterapie o doză unică s-au observat reacții adverse precum greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban

Din cauza riscului crescut de sângerare, nu se recomandă utilizarea ritonavirului la pacienții care primesc rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Riociguat

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la riociguat nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Vorapaxar

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la vorapaxar nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Bedaquilină

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiogramei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Delamanid

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (ritonavir) poate să crească expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează HIV administrați concomitent cu ritonavir în doze mici sunt dependente de inhibitorul de protează respectiv.

Pentru descrierea mecanismelor și a mecanismelor potențiale care contribuie la profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează, vezi pct. 4.5. Vă rugăm citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează potențat respectiv.

Saquinavir

Nu trebuie utilizat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi. S-a pus în evidență că utilizarea unor doze mai mari de ritonavir s-a asociat cu creșterea incidenței reacțiilor adverse. Administrarea concomitentă a saquinavir cu ritonavir a condus în special la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente la reacții adverse grave, în principal cetoacidoză diabetică și disfuncții hepatice.

Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicină din cauza riscului apariției hepatotoxicității severe (manifestată prin creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor hepatice) în cazul în care aceste trei medicamente se administrează concomitent (vezi pct. 4.5).

Tipranavir

Administrarea concomitentă de tipranavir cu ritonavir în doză de 200 mg s-a asociat cu raportarea unor cazuri de hepatită și de decompensare hepatică inclusiv unele cu evoluție letală. La pacienții cu hepatită cronică B sau cu hepatită C este necesară atenție suplimentară deoarece acești pacienți au un risc crescut de apariție a hepatotoxicității.

Nu trebuie utilizat ritonavir în doză mai mică de 200 mg de două ori pe zi deoarece poate modifica eficacitatea tratamentului concomitent.

Fosamprenavir

Nu s-a evaluat clinic administrarea concomitentă de fosamprenavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate altera profilul de siguranță al tratamentului concomitent.

Atazanavir

Nu s-a evaluat clinic administrarea concomitentă de atazanavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate altera profilul de siguranță al atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie). Trebuie luată în considerare creșterea dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi numai atunci când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este obligatorie monitorizarea clinică atentă. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral

Ritonavir are o afinitate mare pentru câteva izoenzime ale citocromului P450 (CYP) și poate inhiba oxidarea în următorul grad de mărime: CYP3A4 > CYP2D6. Administrarea concomitentă de ritonavir și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, determinând creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și a frecvenței reacțiilor adverse ale acestora. Pentru medicamentele selectate (de exemplu, alprazolam) efectele inhibitorii ale ritonavir asupra CYP3A4 pot să scadă în timp. Ritonavir are și o afinitate crescută pentru glicoproteina P și poate inhiba acest transportor. Efectul inhibitor al ritonavir (cu sau fără alți inhibitori de protează) asupra activității gp-P poate să scadă în timp (de exemplu, digoxină și fexofenadină—vezi tabelul de mai jos “Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale”). Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea și oxidarea prin CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și prin CYP2C19 și astfel crește biotransformarea unor medicamente metabolizate pe aceste căi și poate să scadă expunerea sistemică la aceste medicamente al căror efect terapeutic poate să scadă sau poate să dureze un timp mai scurt.

Informații importante privind interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic se găsesc și în Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale ritonavir

Utilizarea concomitentă de ritonavir cu preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate să scadă concentrațiile plasmatice ale ritonavir. Acest lucru se întâmplă din cauza inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului de către sunătoare. Preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie administrate în asociere cu ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja preparate care conțin sunătoare, trebuie să oprească administrarea acestora și se verifică pe cât este posibil, încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice ale ritonavir pot crește după oprirea administrării preparatelor care conțin sunătoare. Poate fi necesară ajustarea dozei de ritonavir. Efectul indus poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Concentrațiile plasmatice ale ritonavir pot fi influențate de anumite medicamente administrate concomitent (de exemplu delavirdină, efavirenz, fenitoină și rifampicină). Aceste interacțiuni sunt menționate în tabelul privind interacțiunile medicamentoase de mai jos.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice sunt influențate de utilizarea ritonavir

Interacțiunile dintre ritonavir și inhibitorii de protează, medicamente antiretrovirale altele decât inhibitorii de protează și medicamentele non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul de mai jos. Nu

se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Interacțiuni medicamentoase–Ritonavir în asociere cu inhibitori de protează					
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C_{min}
Amprenavir	600 la interval de 12 ore Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea amprenavir în doză de 600 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru amprenavir.	100 la interval de 12 ore	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 ori
Atazanavir	300 la interval de 24 ore Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale atazanavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea atazanavir în doză de 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții tratați anterior. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.	100 la interval de 24 ore	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 ori	↑ 11 ori ↑ 3-7 ori
Darunavir	600 în doză unică Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale darunavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Darunavir trebuie administrat concomitent cu ritonavir pentru a i se asigura efectul terapeutic. Nu s-a studiat administrarea de două ori pe zi a unei doze mai mari de 100 mg de ritonavir concomitent cu darunavir. Pentru informații suplimentare, trebuie să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.	100 la interval de 12 ore	Darunavir	↑ 14 ori	
Fosamprenavir	700 la interval de 12 ore Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir (din fosamprenavir) ca rezultat al inhibării CYP3A4. Fosamprenavir trebuie administrat cu ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea fosamprenavirului în doză de 700 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Nu s-a studiat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi în asociere cu fosamprenavir. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fosamprenavir.	100 la interval de 12 ore	Amprenavir	↑ 2,4 ori	↑ 11 ori
Indinavir	800 la interval de 12 ore 400 la interval de 12 ore Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale indinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asociere, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi. În cazul administrării concomitente a ritonavir (100 mg de două ori pe zi) cu indinavir (800 mg de două ori pe zi) se recomandă prudență deosebită din cauza creșterii riscului de nefrolitiază.	100 la interval de 12 ore 400 la interval de 12 ore	Indinavir ³ Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 178% ↑ 72% ↔ ↔	ND ND ↑ 4 ori ↔

Nelfinavir	1250 la interval de 12 ore 750, doză unică	100 la interval de 12 ore 500 la interval de 12 ore	Nelfinavir Nelfinavir	↑ 20 până la 39% ↑ 152%	ND ND
Ritonavir ↔ ↔ Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale nelfinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asociere, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi.					
Saquinavir	1000 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Saquinavir ⁴	↑ 15 ori	↑ 5 ori
Ritonavir ↔ ↔ 400 la interval de 12 ore 400 la interval de 12 ore Saquinavir⁴ ↑ 17 ori ND Ritonavir ↔ ↔ Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale saquinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Saquinavir ar trebui administrat doar în asociere cu ritonavir. Ritonavir 100 mg de două ori pe zi în asociere cu saquinavir 1000 mg de două ori pe zi determină expunere sistemică la saquinavir peste 24 ore, similară sau mai mare decât aceea atinsă de saquinavir 1200 mg de trei ori pe zi fără ritonavir. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși în care s-a investigat interacțiunea între rifampicină 600 mg o dată pe zi și saquinavir 1000 mg cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, s-a evidențiat toxicitate severă a celulelor hepatice cu creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor până la > 20 ori față de limita superioară a valorii normale, după 1 până la 5 zile după administrarea concomitentă. Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina din cauza apariției riscului hepatotoxicității severe. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru saquinavir.					
Tipranavir	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 12 ore	Tipranavir	↑ 11 ori	↑ 29 ori
Ritonavir ↓ 40% ND Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale tipranavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Tipranavir trebuie administrat cu doze mici de ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Ritonavir în doze mai mici de 200 mg de două ori pe zi nu trebuie utilizat în asociere cu tipranavir deoarece poate schimba eficacitatea tratamentului combinat. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tipranavir ND: Nedeterminat. 1. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu amprenavir 1200 mg de două ori pe zi în monoterapie. 2. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu atazanavir 400 mg o dată pe zi în monoterapie. 3. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu indinavir 800 mg de trei ori pe zi în monoterapie. 4. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu saquinavir 600 mg de trei ori pe zi în monoterapie.					

Interacțiuni medicamentoase – Ritonavir în asociere cu antiretrovirale, altele decât inhibitorii de protează

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C _{min}
Didanozină	200 la interval de 12 ore	600 la interval de 12 ore, după 2 ore	Didanozină	↓ 13%	↔
Deoarece ritonavir se recomandă să se administreze în asociere cu alimente și didanozina trebuie administrată a jeun, dozele trebuie administrate la interval de 2,5 ore una de cealaltă. Nu este necesară modificarea dozelor.					
Delavirdină	400 la interval de 8 ore	600 la interval de 12 ore	Delavirdină ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Pe baza comparării datelor din trecut, farmacocinetica delavirdinei nu pare să fie afectată de ritonavir. Când ritonavir se utilizează în asociere cu delavirdină, se poate lua în considerare reducerea dozelor de ritonavir.					
Efavirenz	600 la interval de 24 ore	500 la interval de 12 ore	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
S-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu vertij, greață, parestezii) și a testelor de laborator modificate (creșterea enzimelor hepatice) atunci când efavirenz s-a administrat concomitent cu ritonavir în doză ca medicament antiretroviral.					
Maraviroc	100 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale maraviroc ca rezultat al inhibării CYP3A. Maraviroc poate fi utilizat împreună cu ritonavir pentru a crește expunerea la maraviroc. Pentru informații suplimentare, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.					
Nevirapină	200 la interval de 12ore	600 la interval de 12ore	Nevirapină	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Administrarea concomitentă a ritonavir în asociere cu nevirapină nu duce la modificări importante clinic ale farmacocineticii atât a nevirapinei cât și a ritonavir.					
Raltegravir	400 doză unică	100 la interval de 12 ore	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Administrarea concomitentă de ritonavir și raltegravir are ca rezultat o scădere minoră a concentrației de raltegravir.					
Zidovudină	200 la interval de 8 ore	300 la interval de 6ore	Zidovudină	↓ 25%	ND
Ritonavir poate induce glucuronidarea zidovudinei, rezultând scăderea ușoară a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Nu este necesară modificarea dozei.					
ND: Nedeterminat					
1. Bazat pe comparația a două grupuri paralele.					

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antagoniști ai receptorilor alfa1 adrenergici				
Alfuzosin	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale alfuzosin și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Derivați de amfetamină				
Amfetamină	Doza de ritonavir ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de amfetamină și a derivaților săi. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când medicamentele se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).			
Analgezice				
Buprenorfină	16 la interval de 24 ore	100 la interval de 12 ore	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfină			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliți glucuronoconjugati			↔	↔
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale buprenorfinei și ale metabolitului activ nu determină modificări farmacodinamice semnificative clinic la populația de pacienți cu toleranță la opioizi. De aceea, atunci când se administrează concomitent, nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau de ritonavir. Atunci când ritonavir se administrează concomitent cu un alt inhibitor de protează și cu buprenorfină, trebuie să citiți RCP-ul inhibitorului de protează administrat concomitent pentru informații privind dozajul specific al medicamentului.			
Petidină, propoxifenă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale norpetidinei și propoxifenei și, de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Fentanil	Doza de ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral scade CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de fentanil. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse (inclusiv deprimare respiratorie) atunci când fentanil se administrează concomitent cu ritonavir.			
Metadonă ¹	5, doză unică	500 la interval de 12 ore	↓ 36%	↓ 38%
	Creșterea dozei de metadonă poate fi necesară atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic din cauza inducției glucuronidării. Trebuie avute în vedere ajustări ale dozelor bazată pe răspunsul clinic al pacienților la tratamentul cu metadonă.			
Morfină	Concentrațiile plasmatice ale morfinei pot să scadă din cauza inducției glucuronidării de către ritonavir administrat concomitent în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Antianginos				
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei. Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antiaritmice				
Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei și chinidinei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Digoxină	0,5 doză unică i.v.	300 la interval de 12ore, 3 zile	↑ 86%	ND
	0,4 doză unică orală	200 la interval de 12ore, 13 zile	↑ 22%	↔
Această interacțiune poate avea loc din cauza modificării efluxului de digoxină mediat de glicoproteina P de către ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină observate la pacienții care utilizează ritonavir poate să scadă în timp prin creșterea inducției (vezi pct. 4.4).				
Antiaستماتice				
Teofilină ¹	3 mg/kg la interval de 8 ore	500 la interval de 12ore	↓ 43%	↓ 32%
Poate fi necesară creșterea dozei de teofilină atunci când se administrează concomitent cu ritonavir din cauza inducției CYP1A2.				

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei				
Afatinib	20 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/1 oră înainte	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/ administrat concomitent	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/6 ore după	↑ 11%	↑ 5%
	Concentrațiile serice pot să crească din cauza Proteinelor Rezistente la Cancerul de Sân (PRCS) și a inhibării puternice a P-gp de către ritonavir. Amploarea creșterii a ASC și C _{max} depinde de momentul administrării ritonavirului. Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Norvir (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib). Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu afatinib.			
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.			
	Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Norvir. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.			
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru ritonavir și pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, pot să crească concentrațiile serice atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, având ca rezultat posibile evenimente adverse grave, inclusiv convulsii.			
	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ritonavir cu apalutamidă.			
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Este necesară precauție atunci când se administrează concomitent ceritinib și Norvir. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind doza. Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu ceritinib.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C_{max} a medicamentului administrat concomitent
Dasatinib, nilotinib, vincristină, vinblastină	Atunci când sunt administrate concomitent cu ritonavir concentrațiile plasmatice ale acestora pot crește, având ca efect o posibilă creștere a reacțiilor adverse.			
Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și ritonavir. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și ritonavir trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței.			
Fostamatinib	Administrarea concomitentă de fostamatinib și ritonavir poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.			
Ibrutinib	Concentrațiile serice de ibrutinib pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și ritonavir. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze ritonavir, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.			
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Norvir din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).			
Venetoclax	Pot să crească concentrațiile serice din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pentru pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și se află în perioada în care iau o doză stabilă de venetoclax, atunci când se utilizează un inhibitor puternic al CYP3A se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75 % (pentru instrucțiuni privind doza, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Anticoagulante				
Dabigatran etexilat Edoxaban	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către ritonavir. Când ritonavir este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.			
Rivaroxaban	10 doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 153%	↑ 55%
	Inhibarea CYP3A și gp-P duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, care pot determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, utilizarea de ritonavir nu este recomandată la pacienții tratați cu rivaroxaban.			
Vorapaxar	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă de vorapaxar și Norvir (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vorapaxar).			
Warfarină Warfarină S Warfarină R	5, doză unică	400 la interval de 12ore	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Inducția CYP1A2 și CYP2C9 duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale warfarinei R în timp ce se menționează un efect farmacocinetic redus pentru warfarina S atunci când se administrează concomitent cu ritonavir. Scăderea concentrațiilor plasmatice de warfarină R poate conduce la scăderea efectului anticoagulant, de aceea se recomandă să se monitorizeze parametrii coagulării atunci când warfarina se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Anticonvulsivante				
Carbamazepină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de carbamazepină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când carbamazepina se administrează concomitent cu ritonavir.			
Divalproex, lamotrigină, fenitoină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce oxidarea și glucuronidarea prin CYP2C9 și ca rezultat se așteaptă scăderea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivantelor. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice sau a efectelor terapeutice atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir. Fenitoina poate să scadă concentrațiile plasmatice ale ritonavir.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antidepresive				
Amitriptilină, fluoxetină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină	Ritonavir, în doză ca antiretroviral, probabil inhibă CYP2D6 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale imipraminei, amitriptilinei, nortriptilinei, fluoxetinei, paroxetinei sau sertralinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).			
Desipramină	100 doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↑ 145%	↑ 22%
ASC și C _{max} ale metabolitului 2-hidroxi au fost scăzute cu 15 și respectiv 67%. Reducerea dozei de desipramină se recomandă atunci când se administrează cu ritonavir în doză ca antiretroviral.				
Trazodonă	50, în doză unică	200 la interval de 12ore	↑ 2,4 ori	↑ 34%
O creștere a incidenței reacțiilor adverse legate de trazodonă s-a menționat atunci când s-a administrat concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Dacă trazodona se administrează concomitent cu ritonavir, această administrare trebuie făcută cu prudență, începând cu administrarea trazodonei în dozele cele mai mici și monitorizarea răspunsului clinic și a tolerabilității.				
Medicamente utilizate în tratamentul gutei				
Colchicină	Se anticipează creșterea concentrației de colchicină atunci când se utilizează concomitent cu ritonavir. La pacienții tratați cu colchicină și ritonavir (inhibarea CYP3A4 și gp-P) cu insuficiență renală și/sau hepatică au fost raportate interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.4). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru colchicină.			
Antihistaminice				
Astemizol, terfenadină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale astemizolului și terfenadinei și de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Fexofenadină	Ritonavir poate modifica eliminarea fexofenadinei mediată de glicoproteina P atunci când se folosește doza ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic rezultând creșterea concentrațiilor plasmatice defexofenadină. Creșterea concentrațiilor plasmatice de fexofenadină pot să scadă în timp prin creșterea inducției.			
Loratadină	Ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de loratadină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a evenimentelor adverse atunci când loratadina se administrează concomitent cu ritonavir.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antiinfecțioase				
Acid fusidic	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Rifabutină ¹	150 zilnic	500 la interval de	↑ 4 ori	↑ 2,5 ori
Metabolitul rifabutinei 25- <i>O</i> -desacetil		12 ore	↑ 38 ori	↑ 16 ori
	Din cauza creșterii mari a ASC a rifabutinei, administrarea concomitentă a rifabutinei cu ritonavir în doză ca antiretroviral este contraindicată (vezi pct.4.3). Reducerea dozei de rifabutină la 150 mg de 3 ori pe săptămână poate fi indicată pentru anumiți IP atunci când se administrează concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic. Pentru recomandări specifice trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului inhibitorului de protează administrat concomitent. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind tratamentul corespunzător al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.			
Rifampicină	Cu toate că rifampicina poate avea efect inductor asupra metabolizării ritonavir, date insuficiente arată că atunci când se administrează concomitent doze mari de ritonavir (600 mg de două ori pe zi) cu rifampicină, efectul inductor suplimentar al rifampicinei (alături de cel propriu ritonavir) este mic și, în tratamentul cu doze mari de ritonavir, nu determină efecte relevante clinic asupra concentrațiilor ritonavir. Nu este cunoscut efectul ritonavir asupra rifampicinei.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Voriconazol	200 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	↓ 82%	↓ 66%
	200 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	↓ 39%	↓ 24%
	Utilizarea concomitentă a ritonavir în doză ca antiretroviral cu voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a voriconazol cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic trebuie evitată, cel puțin până când evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.			
Atovaquonă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce glucuronidarea și ca efect se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice ale atovaquonei. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice și a efectelor terapeutice atunci când atovaquone se administrează concomitent cu ritonavir.			
Bedaquiline	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar cu ritonavir. Într-un studiu privind interacțiunea dintre bedaquilină doză unică și lopinavir/ritonavir doze multiple, ASC a bedaquilinei a crescut cu 22%. Această creștere se datorează probabil ritonavirului și se poate observa un efect mai pronunțat în timpul administrării concomitente pe termen lung. Din cauza riscului de reacții adverse determinate de bedaquilină, trebuie evitată administrarea concomitentă. În cazul în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile, administrarea concomitentă de bedaquilină cu ritonavir trebuie făcută cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografe și monitorizarea transaminazelor (vezi pct 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).			
Claritromicină Metabolitul 14-OH claritromicină	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 8 ore	↑ 77%	↑ 31%
			↓ 100%	↓ 99%
Din cauza indicelui terapeutic mare a claritromicinei nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de claritromicină: la pacienții cu un clearance al creatininei de 30 până la 60 ml/min trebuie redusă doza cu 50%, la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min trebuie redusă doza cu 75%.				

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Delamanid	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar pentru ritonavir. Într-un studiu la voluntari sănătoși privind interacțiunea medicamentoasă cu delamanid 100 mg de două ori pe zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile, expunerea la delamanid și la metabolitul delamanidului, DM-6705, a crescut cu 30%. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT asociată cu DM-6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).			
Eritromicină, itraconazol	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale eritromicinei și ale itraconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când eritromicina sau itraconazol se administrează concomitent cu ritonavir.			
Ketoconazol	200 zilnic	500 la interval de 12 ore	↑ 3,4 ori	↑ 55%
	Ritonavir inhibă metabolizarea ketoconazolului mediată de CYP3A. Din cauza creșterii incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice trebuie luată în considerare reducerea dozei de ketoconazol atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, în doză unică	500 la interval de 12ore	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Nu este necesară modificarea dozei de sulfametoxazol/trimetoprim. În timpul administrării concomitente cu ritonavir.			
Antipsihotice/Neuroleptice				
Clozapină, pimozidă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale clozapinei sau pimozidei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Haloperidol, risperidonă, tioridazină	Ritonavir în doză ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale haloperidolului, risperidonei și tioridazinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale.			
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).			
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină. Este contraindicată administrarea concomitentă de Norvir și quetiapină, deoarece pot crește efectele toxice ale quetiapinei (vezi pct. 4.3).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antagoniști β2 (cu acțiune prelungită)				
Salmeterol	Ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință este de așteptat creșterea accentuată a concentrației plasmatice de salmeterol. De aceea nu se recomandă utilizarea concomitentă a celor două medicamente.			
Antagoniști ai canalelor de calciu				
Amlodipină, diltiazem, nifedipină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
Antagoniști ai receptorilor endotelinici				
Bosentan	Administrarea concomitentă de bosentan și ritonavir poate să crească concentrația maximă la starea de echilibru (C _{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a bosentan.			
Riociguat	Concetrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Norvir (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).			
Derivați de ergot				
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale derivaților de tip ergot și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Medicamente cu efect asupra motilității GI				
Cisapridă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale cisapridei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antivirale cu acțiune directă asupra VHC				
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei-P, BCRP și OATP1B de către ritonavir.			
	Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Norvir din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.			
Inhibitor de protează VHC				
Simeprevir	200 zilnic	100 la interval de 12 ore	↑ 7,2 ori	↑ 4,7 ori
	Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale simeprevir ca rezultat al inhibiției CYP3A4. Nu se recomandă administrarea concomitentă de ritonavir cu simeprevir.			
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei				
Atorvastatină, Fluvastatină, Lovastatină, Pravastatină, Rosuvastatină, Simvastatină	Atunci când inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum sunt lovastatină și simvastatină, a căror metabolizare este dependentă în mare măsură de CYP3A se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic se așteaptă o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei pot predispute pacienții la miopatie, inclusiv la rabdomioliză, administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Metabolizarea atorvastatinei este mai puțin dependentă de CYP3A. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Atunci când se utilizează în asociere cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral, se administrează cea mică doză posibilă de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni cu ritonavir. În cazul în care este indicat tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.			
Contraceptive hormonale				
Etinilestradiol	50 µg în doză unică	500 la interval de 12 ore	↓ 40%	↓ 32%
	Atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie luate în considerare metode contraceptive de barieră sau alte metode contraceptive non-hormonale din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol. Probabil ritonavir schimbă profilul sângerărilor uterine și scade eficacitatea contraceptivelor care conțin estradiol (vezi pct. 4.4).			
Imunosupresoare				

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Ciclosporină, tacrolimus, everolimus	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, ale tacrolimus sau everolimus. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
Medicamente care modifică concentrația lipidelor				
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Utilizarea concomitentă a Norvir cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).			
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)				
Avanafil	50, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 13 ori	↑ 2,4 ori
Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				
Sildenafil	100, în doză unică	500 la interval de 12 ore	↑ 11 ori	↑ 4 ori
Administrarea concomitentă de sildenafil, recomandat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, trebuie să se facă cu precauție și doza de sildenafil nu trebuie să depășească în niciun caz 25 mg în 48 ore (vezi și pct. 4.4). La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară administrarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).				
Tadalafil	20, în doză unică	200 la interval de 12 ore	↑ 124%	↔
Administrarea concomitentă de tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie făcută cu precauție cu reducerea dozei la nu mai mult de 10 mg tadalafil la fiecare 72 ore cu intensificarea monitorizării reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).				
Atunci când tadalafil se utilizează concomitent cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tadalafil.				
Vardenafil	5, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 49 ori	↑ 13 ori
Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Sedative/hipnotice				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și injectabilă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de clorazepat, diazepam, estazolam și flurazepam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3). Midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă de Norvir poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestei benzodiazepine. Nu a fost efectuat niciun studiu privind interacțiunea medicamentoasă în cazul utilizării concomitente de Norvir și benzodiazepine. Luând în considerare datele pentru alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam se așteaptă să fie semnificativ mai mari atunci când se utilizează forma orală a acestuia. De aceea, Norvir nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală a midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Norvir cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Datele obținute în urma utilizării concomitente a formei injectabile de midazolam cu alți inhibitori de protează arată posibilitatea creșterii de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice a midazolam. Dacă se administrează Norvir concomitent cu midazolam forma injectabilă, aceasta trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau în secții similare care asigură monitorizarea clinică și abordarea medicală corespunzătoare în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam mai ales dacă se utilizează mai mult de o singură doză.			
Triazolam	0,125 în doză unică	200, 4 doze	↑ > 20 ori	↑ 87%
	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de triazolam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Petidină	50 în doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↓ 62%	↓ 59%
Metabolitul norpetidină			↑ 47%	↑ 87%
	Utilizarea petidinei în asociere cu ritonavir este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice ale metabolitului, norpetidină, care are activitate analgezică și stimulatorie a activității SNC. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale norpetidinei poate crește riscul efectelor asupra SNC (de exemplu convulsii), vezi pct. 4.3.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Alprazolam	1, în doză unică	200 la interval de 12 ore, 2 zile 500 la interval de 12 ore, 10 zile	↑2,5 ori ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Metabolizarea alprazolam este inhibată după introducerea ritonavir. După utilizarea ritonavir timp de 10 zile, nu s-a observat niciun efect de inhibiție al ritonavir. Se impune precauție în timpul primelor zile atunci când alprazolam se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, înainte de apariția inducției metabolizării dată de alprazolam.				
Buspironă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice de buspironă. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când buspirona se administrează concomitent cu ritonavir.			
Somnifere				
Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
Se poate administra zolpidem concomitent cu ritonavir cu monitorizarea atentă a efectelor sedative.				
Încetarea fumatului				
Bupropionă	150	100 la interval de 12 ore	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 la interval de 12 ore	↓ 66%	↓ 62%
Bupropiona este metabolizată inițial de CYP2B6. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de bupropionă în asociere cu doze repetate de ritonavir să scadă concentrațiile serice de bupropionă. Este posibil ca aceste efecte să reprezinte inducția metabolizării bupropionei. Cu toate acestea, deoarece s-a arătat că <i>in vitro</i> ritonavir inhibă CYP2B6, nu trebuie depășită doza recomandată de bupropionă. În contrast cu administrarea timp îndelungat de ritonavir, nu s-a observat o interacțiune semnificativă după administrarea dozelor mici (200 mg de două ori pe zi, timp de 2 zile) timp scurt, sugerând că scăderea concentrațiilor de bupropionă poate avea loc la câteva zile după începerea administrării concomitente cu ritonavir.				
Corticosteroizi				
Propionat de fluticazonă, budosenidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Efectele sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenaliană (s-a menționat într-un studiu anterior că valorile plasmatice ale cortizolului au scăzut la 86%) s-au raportat la pacienți la care s-a administrat ritonavir și propionat de fluticazonă inhalator sau pe cale intranasală; efecte similare pot să apară și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de CYP3A de exemplu, budesonidă și triamcinolon. În consecință, administrarea concomitentă de ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic cu acești glucocorticoizi nu este recomandată cu excepția cazului în care potențialul beneficiu al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticoizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor sistemice și locale sau înlocuirea cu un alt glucocorticoid, care nu este dependent de CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult, în cazul			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
	întreruperii progresive a dozei de glucocorticoizi, reducerea dozei poate necesita o perioadă lungă de timp.			
Dexametazonă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale dexametazonei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când dexametazona se administrează concomitent cu ritonavir.			
Prednison	20	200 la interval de 12 ore	↑ 28%	↑ 9%
	Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când prednison se administrează concomitent cu ritonavir. După 4 și, respectiv 14 zile de ritonavir crește ASC a metabolitului prednisolon cu 37 până la 28%.			
Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni				
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină. La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu /ritonavir.			
	ND: Nedeterminat			
	1. Bazat pe compararea cu un grup paralel			
	2. Sulfametoxazol s-a administrat în combinație cu trimetoprim.			

Atunci când ritonavir s-a administrat concomitent cu disopiramidă, mexiletină sau nefazodonă s-au raportat reacții adverse cardiace și neurologice. Nu poate fi exclusă posibilitatea interacțiunilor medicamentoase.

În plus față de interacțiunile prezentate mai sus, deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii efectelor terapeutice și toxice, din cauza deplasării ritonavir de pe proteinele plasmatice de către medicamentele administrate concomitent.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru inhibitorul de protează administrat concomitent conține informații importante despre interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic.

Inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorilor H₂

Inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor H₂ (de exemplu omeprazol sau ranitidină) pot reduce concentrațiile plasmatice ale inhibitorilor de protează administrați concomitent. Pentru informații specifice în legătură cu efectul administrării concomitente cu medicamentele antiacide, a se citi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorii de protează administrați concomitent. Conform studiilor cu ritonavir ca potențator al inhibitorilor de protează (lopinavir/ritonavir, atazanavir) privind interacțiunea, administrarea concomitentă de omeprazol sau ranitidină nu modifică semnificativ eficacitatea ritonavir ca potențator farmacocinetic, chiar dacă are loc o modificare redusă a expunerii (aproximativ 6–18%).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcina

Un număr mare de gravide și nou-născuții lor vii (6100 născuți vii) a fost expus la ritonavir în timpul sarcinii; dintre aceștia, 2800 născuți vii au fost expuși în timpul primului trimestru. Aceste date se referă în mare măsură la expunerile în care ritonavir a fost utilizat în terapie asociată în doze reduse, ca potențator farmacocinetic pentru alți IP și nu ca antiretroviral. Aceste date limitate nu arată o creștere a ratei malformațiilor la naștere comparativ cu datele studiilor populaționale referitoare la malformațiile la naștere. La animale, datele au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Norvir poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Ritonavir interacționează nefavorabil cu contraceptivele orale (CO). De aceea, în timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură.

Alăptarea

Date limitate publicate arată că ritonavir este prezent în laptele uman.

Nu există informații referitoare la efectele ritonavirului asupra sugarului sau efectele medicamentului asupra secreției lactate. Femeile care sunt în evidență cu HIV, dacă utilizează Norvir, nu trebuie să-și alăpteze copiii din cauza posibilității (1) transmiterii HIV (la sugarii cu HIV-negativ), (2) dezvoltării rezistenței virale (la sugarii cu HIV-pozitiv) și (3) apariției reacțiilor adverse grave la sugar.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date privind efectul ritonavirului asupra fertilității. Studiile la animale nu au arătat efecte nocive ale ritonavirului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeală este o reacție adversă cunoscută care trebuie luată în considerare atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Citiți RCP al IP administrat concomitent pentru informații privind reacțiile adverse.

Ritonavir ca antiretroviral

Reacții adverse raportate în studii clinice și în perioada de după punerea pe piață la pacienți adulți

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat ritonavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale au fost tulburări gastro-intestinale (inclusiv diaree, greață, vărsături, durere abdominală (la nivelul etajului abdominal superior și inferior)), tulburări neurologice (inclusiv parestezie și parestezie orală) și fatigabilitate/astenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse de intensitate moderată până la severă care au avut posibil sau probabil drept cauză administrarea ritonavir. Corespunzător fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente

($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele notate ca având o frecvență necunoscută au fost observate în studiile de după punerea pe piață.

Reacții adverse din studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Scăderea numărului de leucocite, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de neutrofile, creșterea numărului de eozinofile, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Creșterea numărului de neutrofile
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și edem facial
	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, gută, edem și edem periferic, deshidratare (de obicei asociată cu simptome gastrointestinale)
	Mai puțin frecvente	Diabet zaharat
	Rare	Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie, parestezii orale și periferice, cefalee, amețeli, neuropatie periferică
	Frecvente	Insomnie, anxietate, confuzie, tulburări de atenție, sincopă, convulsii
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială inclusiv hipotensiune ortostatică, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Faringită, durere orofaringiană, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală (la nivelul etajului abdominal superior și inferior), greață, diaree (inclusiv formă severă cu dezechilibru electrolitic), vărsături, dispepsie
	Frecvente	Anorexie, flatulență, hemoragie gastrointestinală, boală de reflux gastroesofagian, pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită (inclusiv creștere a AST, ALT, GGT), creștere a bilirubinemiei (inclusiv icter)

Reacții adverse din studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit, erupție cutanată tranzitorie (inclusiv eritematoasă și maculopapulară)
	Frecvente	Acnee
	Rare	Sindrom Stevens Johnson, necroliză toxică epidermică (NTE)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie și durere de coloană vertebrală
	Frecvente	Miozită, rabdomioliză, mialgie, miopatie/valori crescute ale creatininfosfokinazei (CPK)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Micțiuni frecvente, tulburări renale (de exemplu oligurie, valori crescute ale creatininei)
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Menoragii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate inclusiv astenie, înroșirea feței, senzație de cald
	Frecvente	Febră, scădere ponderală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor amilazei, scăderea tiroxinei totale și libere.
	Mai puțin frecvente	Creșterea glicemiei, creșterea magnezemiei, creșterea fosfatazei alcaline.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții la care s-a administrat ritonavir în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale se întâlnesc creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor hepatice depășind de cinci ori limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții asimptomatice sau oportuniste. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hiperglicemie s-a observat pancreatită. Unele cazuri au fost letale. Pacienții cu boală HIV în stadiu avansat pot prezenta risc crescut de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4.4).

În special la pacienții cu factori de risc cunoscut, cu boală avansată HIV sau expunere prelungită la terapia antiretrovirală combinată (TARC) s-au raportat cazuri de osteonecroză. Nu se cunoaște frecvența cu care apare aceasta (vezi pct. 4.4).

Copii

Profilul de siguranță al Norvir la copiii cu vârsta de 2 ani și peste este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin **sistemul național de raportare** menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

La om, experiența privind supradozajul acut cu ritonavir este limitată. În studiile clinice la un pacient s-a administrat 1500 mg ritonavir pe zi timp de două zile și a raportat paretezii, care au dispărut după reducerea dozei. S-a raportat un caz de insuficiență renală cu eozinofilie.

Semnele de toxicitate observate la animale (șoarece și șobolan) au inclus scăderea activității, ataxie, dispnee și tremor.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu ritonavir. Tratamentul supradozajului cu ritonavir constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Din cauza caracteristicilor de solubilitate și posibilității eliminării transintestinale, se propune ca tratamentul supradozajului să cuprindă lavajul gastric și administrarea de cărbune activat. Deoarece ritonavir este metabolizat extensiv la nivel hepatic și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă în eliminarea semnificativă a medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de protează, cod ATC: J05AE03.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Efectul de potențare farmacocinetică al ritonavir se bazează pe activitatea acestuia de inhibare puternică a metabolizării mediate de către CYP3A. Gradul de potențare este legat de calea metabolică a inhibitorului de protează cu care se administrează concomitent și de impactul inhibitorului de protează respectiv asupra metabolizării ritonavir. Inhibiția maximă a metabolizării inhibitorului de protează administrat concomitent este atinsă în general cu doze de ritonavir de la 100 mg zilnic până la 200 mg de două ori pe zi și este în funcție de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații suplimentare privind efectul ritonavir asupra inhibitorului de protează administrat concomitent vezi pct. 4.5 și citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivului inhibitor de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir ca antiretroviral

Ritonavir este un inhibitor peptidomimetic al aspartilproteazelor HIV-1 și HIV-2, activ pe cale orală. Inhibarea proteazei HIV face enzima incapabilă de a procesa precursorul poliproteic *gag-pol*, ceea ce

duce la producerea de particule HIV cu morfologie imatură, care nu sunt capabile de a iniția noi cicluri de infecție. Ritonavir are afinitate selectivă pentru proteaza HIV și are activitate inhibitorie mică asupra aspartilproteazelor umane.

Ritonavir a fost primul inhibitor de protează (aprobat în 1996) a cărui eficacitate a fost dovedită în studii cu obiectiv clinic. Totuși, din cauza proprietăților ritonavir de inhibiție a metabolizării, utilizarea ca potențator farmacocinetic pentru alți inhibitori de protează este utilizarea principală a ritonavir în practica clinică (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra electrocardiogramei

Într-un studiu randomizat încrucișat cu comparator activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 45 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat intervalul QTcF în 10 măsurători, timp de peste 12 ore. Diferența maximă medie (95% peste intervalul de siguranță) față de grupul placebo a fost de 5,5 (7,6) în grupul la care s-a administrat ritonavir 400 mg de două ori pe zi. Expunerea în ziua 3 a fost de aproximativ de 1,5 ori mai mare față de cea observată la doza de 600 mg de două ori pe zi la starea de echilibru. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 msec față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, aceasta începând la 500 msec.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții la care s-a administrat ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire redusă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,0 ms la 24,0 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 252 msec și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Rezistență

In vitro, s-au selectat izolate HIV-1 rezistente la ritonavir de la pacienți tratați cu doze terapeutice de ritonavir.

Scăderea activității antiretrovirale a ritonavir este asociată în principal cu mutațiile proteazei V82A/F/T/S și ale I84V. Adăugarea altor mutații ale genei proteazei (inclusiv la nivelul pozițiilor 20, 33, 36, 46, 54, 71, și 90), poate contribui, de asemenea, la rezistența ritonavir. În general, pentru că mutațiile asociate cu ritonavir determină rezistență, posibilitatea de a selecta alți inhibitori de protează poate să scadă din cauza rezistenței încrucișate. Pentru informații specifice privind mutațiile asociate inhibitorilor de protează cu reducerea răspunsului acestora, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului a altor Inhibitori de Protează sau datele oficiale actualizate.

Date de farmacodinamie clinică

Efectele ritonavir (în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici ai activității bolii, cum sunt numărul de celule CD4 și ARN-ul viral, s-au evaluat în câteva studii care au inclus pacienți infectați cu HIV-1. Cele mai importante studii sunt enumerate în continuare.

Utilizare la adulți

Un studiu controlat încheiat în 1996 cu ritonavir ca terapie adăugată la pacienți infectați cu HIV-1 tratați anterior extensiv cu analogi nucleozidici și cu un număr inițial de celule CD4 ≤ 100 celule/ μ l, a evidențiat o reducere a mortalității și a evenimentelor specifice SIDA. După 16 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale, pentru concentrațiile ARN HIV a fost de $-0,79 \log_{10}$ (media scăderii maxime: $1,29 \log_{10}$) în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,01 \log_{10}$ în grupul control. Nucleozidele utilizate cel mai frecvent în acest studiu au fost zidovudină, stavudină, didanozină și zalcitabină.

Într-un studiu încheiat în 1996 în care au fost incluși pacienți infectați cu HIV-1 aflați într-un stadiu mai puțin avansat (200-500 celule CD4/ μ l), netratați anterior cu antiretrovirale, ritonavir în asociere cu zidovudină sau în monoterapie, a redus încărcătura virală plasmatică și a crescut numărul celulelor

CD4. După 48 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale ale concentrațiilor ARN HIV, a fost de $-0,88 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,66 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir+zidovudină și față de $-0,42 \log_{10}$ în grupul tratat cu zidovudină.

Continuarea tratamentului cu ritonavir trebuie evaluată prin încărcătura virală, din cauza posibilității apariției rezistenței, după cum a fost descris la pct. 4.1.

Utilizare la copii

Într-un studiu deschis încheiat în 1998 în care au fost incluși copii infectați cu HIV cu stare clinică stabilă, după 48 săptămâni de tratament s-a observat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,03$) a concentrațiilor ARN detectabile în favoarea schemei triple (ritonavir, zidovudină și lamivudină).

Într-un studiu încheiat în 2003, în care au fost incluși 50 copii cu vârsta de 4 săptămâni până la 2 ani infectați cu HIV-1, copii care nu au fost tratați anterior cu inhibitor de protează sau lamivudină și la care s-a administrat ritonavir în doză de 350 sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu zidovudină 160 mg/m² la 8 ore și lamivudină 4 mg/kg la 12 ore. Din analiza în intenția de tratament, 72% și 36% din pacienți au atins în săptămâna 16 și respectiv în săptămâna 104 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml. Răspunsul a fost asemănător în cazul ambelor regimuri terapeutice și a cuprins întregul interval de vârstă.

Într-un studiu încheiat în 2000, 76 copii infectați cu HIV-1 cu vârsta de 6 luni până la 12 ani care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de protează, cu lamivudină și/sau cu stavudină, au primit ritonavir în doză de 350 mg/m² sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu lamivudină și stavudină. Din analiza în intenția de tratament, 50% și 57% din pacienții din grupul care a primit doza de 350 mg/m², respectiv 450 mg/m², au atins în săptămâna 48 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu există formă farmaceutică injectabilă de ritonavir, de aceea nu s-a determinat extinderea gradului absorbției și biodisponibilitatea absolută. La voluntari adulți infectați cu HIV s-a studiat farmacocinetica ritonavir în timpul regimurilor terapeutice cu doze multiple administrate à jeun. După doze multiple, acumularea ritonavir este puțin mai mică decât cea calculată pe baza administrării în doză unică, din cauza unei creșteri a clearance-ului aparent, dependentă de timp și de doză (Cl/F). S-a observat că în timp, concentrația ritonavir dinaintea dozei următoare scade, posibil din cauza inducției enzimactice, dar pare să se stabilizeze după 2 săptămâni de tratament. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a rămas constant la aproximativ 4 ore, o dată cu creșterea dozei. Clearance-ul renal a fost în medie mai mic de 0,1 l/oră și a fost relativ constant pentru tot intervalul de dozaj.

Parametrii farmacocinetici observați cu scheme diferite de dozaj cu ritonavir administrat în monoterapie sunt menționate în tabelul de mai jos.

	Doza de ritonavir				
	100 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi ¹	200 mg o dată pe zi	200 mg de două ori pe zi	600 mg de două ori pe zi
C_{max} (g/ml)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,6$
C_{min} (g/ml)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
$ASC_{12 \text{ sau } 24}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{oră/ml}$)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (ore)	~5	~5	~4	~8	~3 la 5
Cl/F (l/oră)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹ Valori calculate ca medie geometrică. Notă: în toate regimurile enumerate, doza de ritonavir a fost administrată după ingestia de alimente.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 100 mg de ritonavir pulbere pentru suspensie orală cu alimente cu un conținut moderat de lipide (617 kcal, 29% calorii provenite din lipide) a fost asociată cu o scădere medie a ASC_{inf} și C_{max} ale ritonavirului cu 23% și respectiv 39 %, comparativ cu administrarea fără alimente. Administrarea cu alimente cu un conținut ridicat de lipide (917 kcal, 60% calorii provenite din lipide) a fost asociată cu o scădere medie a ASC_{inf} și C_{max} ale ritonavirului cu 32% și respectiv 49%, comparativ cu administrarea fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_B/F) al ritonavir este de aproximativ 20-40 l după o doză unică de 600 mg. La om, s-a observat că ritonavir se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 98-99% și valoarea este constantă la concentrații cuprinse între 1,0–100 $\mu\text{g/ml}$. Ritonavir se leagă cu afinități comparabile atât de glicoproteina acidă alfa-1 (GAA) cât și de albumina plasmatică umană (APU).

Studiile de distribuție tisulară efectuate la șobolan cu ritonavir marcat cu C^{14} au evidențiat că în ficat, glandele suprarenale, pancreas, rinichi și tiroidă se realizează cele mai mari concentrații de ritonavir. Raportul țesut/plasmă, de aproximativ 1, determinat în ganglionii limfatici la șobolan, sugerează că ritonavir se distribuie în țesutul limfatic. Ritonavir pătrunde foarte puțin la nivelul creierului.

Biotransformare

S-a observat că ritonavir este metabolizat extensiv de citocromul P450 de la nivel hepatic, în special de către izoenzimele CYP 3A4 și, într-o măsură mai mică, de către izoformele CYP 2D6. Studiile efectuate la animale, precum și studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani, indică faptul că ritonavir este supus în principal metabolismului oxidativ. La om, s-au identificat patru metaboliți ai ritonavir. Metabolitul principal rezultat în urma oxidării este izopropiltiazolul (M-2), care are proprietăți antivirale similare cu ale ritonavir. Totuși, ASC a metabolitului M-2 a fost de aproximativ 3% din cea a ritonavir.

Doze reduse de ritonavir au demonstrat efecte importante asupra farmacocineticii altor inhibitori de protează (și a altor medicamente metabolizate de către CYP3A4) și alți inhibitori de protează pot influența farmacocinetica ritonavir (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Studii la om cu ritonavir marcat radioactiv au demonstrat că eliminarea ritonavir se face în principal pe cale hepatobiliară; aproximativ 86% din moleculele marcate radioactiv s-au regăsit în materiile fecale, din care o parte se presupune a fi ritonavir neabsorbit. În aceste studii, calea renală nu s-a demonstrat a fi o cale majoră de eliminare a ritonavir. Aceste date sunt similare celor obținute din studiile la animale.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale ASC sau ale C_{max} între bărbați și femei. Parametrii farmacocinetici ai ritonavir nu s-au asociat semnificativ statistic cu creșterea sau scăderea greutatei corporale. Concentrațiile serice ale ritonavir la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50–70 ani, la o doză de 100 mg în asociere cu lopinavir sau la o doză mai mare în absența unui alt inhibitor de protează sunt similare cu cele observate la adulții tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe semnificative privind expunerea la ritonavir între grupul de voluntari sănătoși la care s-au administrat doze multiple de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) și cel al subiecților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A și B Child-Pugh, 400 mg de două ori pe zi).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici ai ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă modificări ale clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Copii

Farmacocinetica ritonavir la starea de echilibru s-a evaluat la copii infectați cu HIV cu vârsta peste 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 250 mg/m² de două ori pe zi și 400 mg/m² de două ori pe zi. La copii, concentrațiile ritonavir realizate după 350-400 mg/m² de două ori pe zi, au fost comparabile cu cele obținute la adulți tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. Clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) a fost de aproximativ de 1,5-1,7 ori mai rapid la copiii cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții adulți, pentru ambele grupe de tratament.

Parametrii farmacocinetici ai ritonavir la starea de echilibru s-au evaluat la copii infectați cu HIV cu vârsta sub 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 350 mg/m² până la 450 mg/m² de două ori pe zi. În acest studiu, concentrațiile ritonavir au fost de extrem de variabile și puțin mai mici decât cele obținute la adulții tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. În grupurile de dozaj, clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) scade cu vârsta cu o valoare mediană de 9,0 l/oră și m² la copiii cu vârsta sub 3 luni, de 7,8 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 3 și 6 luni și de 4,4 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 6 și 24 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la animale, au identificat drept principale organe țintă ficatul, retina, glanda tiroidă și rinichii. Modificările hepatice au implicat structuri hepatocelulare, biliare și fagocitare și au fost însoțite de creșteri ale enzimelor hepatice. Hiperplazia epiteliului pigmentar retinian (EPR) și degenerescenta retiniană s-au observat în toate studiile cu ritonavir efectuate la rozătoare, dar nu s-au observat la câine. Dovezi histologice sugerează că aceste modificări retiniene pot fi secundare fosfolipidozei. Cu toate acestea, studiile clinice nu au evidențiat modificări oculare induse de ritonavir la om. Toate modificările tiroidiene au fost reversibile după întreruperea administrării ritonavir. Investigațiile clinice la om nu au evidențiat alterarea semnificativă a testelor funcției tiroidiene. La șobolan s-au observat modificări renale, incluzând degenerescentă tubulară, inflamație cronică și proteinurie, care pot fi atribuite unei afecțiuni spontane specifice speciei. Mai mult, în studiile clinice nu s-au observat tulburări renale semnificative clinic.

Toxicitatea asupra dezvoltării observată la șobolan (moartea embrionului, scăderea greutatei fetale și întârzierea osificării și modificările viscerale, inclusiv întârzierea coborârii testiculelor) are loc în principal la doze toxice materne. Toxicitatea asupra dezvoltării la iepure (moartea embrionului, scăderea dimensiunilor puiului de iepure abia născut și scăderea greutatei fătului) are loc la doze toxice materne.

Într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând testul mutației reversibile bacteriene Ames folosind *S. typhimurium* și *E. coli*, testul limfomului la șoarece, al micronucleilor la șoarece și testele aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane, ritonavir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen.

Studiile de carcinogenitate de lungă durată, efectuate la șoarece și șobolan, au evidențiat potențialul tumorigen specific pentru aceste specii, care este însă considerat lipsit de relevanță pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Copovidonă
Laureat de sorbitan
Siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

După amestec cu alimente sau lichide așa cum este descris la pct. 4.2: a se utiliza în decurs de 2 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic cu folie de polietilenă/aluminiu/ tereftalat de polietilenă. Cutie cu 30 plicuri. Ambalate cu o cupă pentru amestecare și două seringi de 10 ml gradate pentru administrarea dozei orale.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru detalii cu privire la pregătirea și administrarea Norvir pulbere pentru suspensie orală, recomandați pacientului sau aparținătorului să consulte prospectul, pct. 3.

Administrarea cu alimente:

- Întregul conținut al fiecărui plic se toarnă peste o cantitate mică de alimente moi (de exemplu piure de mere sau budincă de vanilie). Întregul amestec de alimente moi trebuie să se administreze în decurs de 2 ore.

Administrarea cu lichid:

Întregul conținut al fiecărui plic trebuie suspendat în 9,4 ml de lichid (apă, lapte cu ciocolată sau lapte praf pentru sugari) conducând la o concentrație finală de 10 mg per ml.

Pacientul/aparținătorul va fi instruit pentru a urma instrucțiunile de mai jos:

- Seringa pentru administrare orală și cupa pentru amestecare trebuie să fie spălate cu apă caldă și detergent de vase, apoi clătite și lăsate să se usuce la aer înainte de prima utilizare.
- Scoateți 9,4 ml de lichid cu ajutorul seringii pentru administrare orală disponibilă, înlăturați bulele și transferați lichidul în cupa de amestecare. Toate cantitățile trebuie măsurate în ml, utilizând seringă.
- Turnați întregul conținut dintr-un plic (100 mg) în cupa de amestecare.
- Închideți capacul și agitați puternic timp de cel puțin 90 secunde, până când toate particulele s-au dizolvat.
- Lăsați lichidul să stea timp de 10 minute pentru ca cele mai multe dintre bule să dispară.
- Utilizați seringă pentru administrare orală disponibilă pentru a măsura și a administra volumul în ml prescris (vezi pct 4.2). Înainte de administrarea dozei, asigurați-vă că ați înlăturat bulele.
- Odată ce pulberea este amestecată, suspensia preparată trebuie utilizată în decurs de 2 ore.
- Aruncați orice amestec rămas în cupa de amestecare.
- După utilizare, seringă pentru administrare orală și cupa pentru amestecare trebuie curățate imediat cu apă caldă și detergent de vase.
- Dacă se sparge seringă sau aceasta devine greu de utilizat, seringă trebuie aruncată și se utilizează una nouă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/016/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 August 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 August 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norvir 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatul filmat este alb, oval, inscripționat cu “NK” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ritonavir este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 (adulți și copii cu vârsta de 2 ani și peste).

4.2 Doze și mod de administrare

Ritonavir trebuie să fie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Ritonavir comprimate filmate se administrează pe cale orală și trebuie administrat împreună cu alimentele (vezi pct. 5.2).

Comprimatele filmate de Norvir trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Doze

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic concomitent cu alți inhibitori de protează, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorul de protează respectiv.

S-au aprobat următorii inhibitori de protează HIV-1 pentru a fi utilizați în asociere cu ritonavir ca potențator farmacocinetic în dozele menționate în continuare.

Adulți

Amprenavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Atazanavir 300 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Lopinavir combinat cu ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg sau 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții care au utilizat anterior tratament antiretroviral (TAR). La pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral, tratamentul se începe cu saquinavir 500 mg de două ori pe zi, cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi saquinavir 1000 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi.

Tipranavir 500 mg de două ori pe zi cu ritonavir 200 mg de două ori pe zi. Nu se utilizează tipranavir cu ritonavir la pacienții care nu au utilizat anterior tratament antiretroviral.

Darunavir 600 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR. La unii pacienți care au utilizat anterior TAR, se poate utiliza darunavir 800 mg o dată pe zi cu ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Pentru informații suplimentare privind doza administrată o dată pe zi la pacienții care au utilizat anterior TAR, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al darunavir.

Darunavir 800 mg o dată pe zi concomitent cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale.

Copii și adolescenți

Ritonavir se recomandă copiilor cu vârsta de 2 ani și peste. Pentru informații suplimentare privind doza, citiți informațiile despre Inhibitorii de protează aprobați pentru a fi administrați concomitent cu ritonavir.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Deoarece ritonavir este metabolizat în principal la nivel hepatic, ritonavir poate fi adecvat pentru utilizarea cu prudență ca potențator farmacocinetic la pacienții cu insuficiență renală în funcție de inhibitorul de protează cu care se administrează concomitent. Oricum, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă scăderea clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează pe care-l administrați concomitent pentru a afla informații specifice privind doza la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir nu se administrează ca potențator farmacocinetic la pacienții cu boli hepatice decompensate (vezi pct. 4.3). În absența studiilor de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă stabilă (Clasa C Child-Pugh) fără decompensare, se impune prudență atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, putând avea loc creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului de protează administrat concomitent. La pacienții cu insuficiență hepatică, recomandările specifice pentru utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații specifice privind doza la acest grup populațional, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Adulți

Doza recomandată de Norvir comprimate filmate este de 600 mg (6 comprimate) de două ori pe zi (doza totală de 1200 mg pe zi) pe cale orală.

Creșterea treptată a dozei de ritonavir la inițierea tratamentului poate îmbunătăți toleranța.

Tratamentul trebuie inițiat cu 300 mg (3 comprimate) de două ori pe zi pentru o perioadă de trei zile și crescut cu 100 mg (1 comprimat) de două ori pe zi, creștere până la 600 mg de două ori pe zi într-o perioadă de timp nu mai lungă de 14 zile. Doza de 300 mg două ori pe zi nu trebuie să se administreze pacienților mai mult de 3 zile.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza de Norvir recomandată la copii este de 350 mg/m² pe cale orală, de două ori pe zi și nu trebuie să depășească 600 mg de două ori pe zi. Tratamentul cu Norvir trebuie inițiat cu 250 mg/m² și apoi crescut cu câte 50 mg/m² de două ori pe zi la intervale de 2-3 zile (vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Norvir 100 mg pulbere pentru suspensie orală).

Pentru copiii mai mari se poate încerca administrarea comprimatelor ca doză de întreținere, în locul pulberii pentru suspensie orală.

Conversia dozelor de la pulberea pentru suspensie orală la comprimate filmate pentru copii

Doza pentru pulbere pentru suspensie orală	Doza pentru comprimate
176 mg (17,6 ml) de două ori pe zi	200 mg dimineața și 200 mg seara
262,5 mg (26,4 ml) de două ori pe zi	300 mg dimineața și 300 mg seara
350 mg (35,0 ml) de două ori pe zi	400 mg dimineața și 300 mg seara
438 mg (43,8 ml) de două ori pe zi	500 mg dimineața și 400 mg seara
526 mg (52,6 ml) de două ori pe zi	500 mg dimineața și 500 mg seara

Deoarece nu sunt date suficiente privind siguranța și eficacitatea, Norvir nu se recomandă la copii cu vârstă mai mică de 2 ani.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele de farmacocinetică au arătat că nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

În prezent, nu sunt disponibile date specifice pentru aceste grupe de pacienți și de aceea nu pot fi făcute recomandări specifice privind doza. Clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, de aceea nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, este puțin probabil să se elimine semnificativ prin hemodializă sau prin dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Ritonavir este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Datele farmacocinetice arată că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării Norvir la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct.5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului menționați la pct. 6.1.

Atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic al altor IP, citiți punctul Contraindicații din Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir nu trebuie administrat ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral pacienților cu insuficiență hepatică decompensată.

Studii *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că ritonavir este un inhibitor potent al biotransformărilor mediate pe calea citocromului CYP 3A și a citocromului CYP 2D6. Următoarele medicamente sunt contraindicate atunci când sunt utilizate în asociere cu ritonavir și, în afară de cazul în care este menționat altfel, contraindicația are la bază capacitatea ritonavir de a inhiba metabolizarea medicamentului administrat concomitent, rezultând o expunere crescută la medicamentul administrat concomitent și risc de apariție a reacțiilor adverse semnificative clinic.

Efectul de modulare enzimatică al ritonavir poate fi dependent de doză. Pentru unele medicamente, contraindicațiile pot fi mai importante atunci când ritonavir se utilizează ca antiretroviral decât atunci când se utilizează ca potențator farmacocinetic (de exemplu rifabutină și voriconazol):

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent		
Antagoniști ai receptorilor α_1 -adrenergici	Alfuzosin	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale alfuzosin, ceea ce poate duce la hipotensiune arterială severă (vezi pct. 4.5).
Analgezice	Petidină, propoxifen	Creșterea concentrațiilor plasmatice de norpetidină și propoxifen. Astfel, crește riscul de deprimare respiratorie severă sau al tulburărilor hematologice sau de apariție a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei, chinidinei. Astfel, crește riscul aritmiilor sau de apariție a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
Antibiotice	Acid fusidic	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir.
Antifungice	Voriconazol	Utilizarea concomitentă de ritonavir (400 mg de două ori pe zi sau mai mult) și voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol și posibil pierderii efectului acestuia (vezi pct. 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale astemizol și terfenadinei. Astfel, crește riscul aritmiilor grave determinate de aceste medicamente.
Medicamente utilizate în tratamentul gutei	Colchicină	Posibilitate de apariție a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol, la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antimicobacteriene	Rifabutină	Utilizarea concomitentă de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) în doză ca medicament antiretroviral și rifabutină, duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rifabutinei și la apariția riscului de reacții adverse, inclusiv uveită (vezi pct. 4.4). Recomandările privind la utilizarea ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic în asociere cu rifabutina sunt menționate la pct. 4.5

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Clozapină, pimizidă	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale clozapinei și pimizidei. Astfel, crește riscul tulburărilor hematologice grave, sau a altor reacții adverse grave determinate de aceste medicamente.
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei care pot duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Derivați de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergotamină conducând la toxicitate acută de tip ergot, inclusiv spasm vascular și ischemie.
Medicamente cu efect asupra motilității GI	Cisapridă	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale cisapridei. Astfel, crește riscul aritmiilor grave determinate de acest medicament.
Medicamente care modifică concentrația lipidelor		
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei	Lovastatină, simvastatină	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie inclusiv de rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai PDE5	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Creșterea concentrației plasmatice de sildenafil. Prin urmare, crește posibilitatea apariției reacțiilor adverse asociate cu sildenafil (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru date privind administrarea concomitentă a sildenafil la pacienți cu tulburări ale erecției.
	Vardenafil	Creșteri ale concentrației plasmatice ale vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul sedării accentuate și al apariției depresiei respiratorii determinate de aceste medicamente (pentru precauții în cazul administrării formei injectabile de midazolam, vezi pct. 4.5).

Clasa medicamentoasă	Medicament din cadrul clasei	Raționament
Scăderea concentrațiilor plasmaticice ale ritonavir		
Preparate pe bază de plante medicinale	Sunătoare	Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmaticice și reducerii eficacității clinice ale ritonavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ritonavir nu vindecă infecția cu HIV-1 sau SIDA. Pacienții care utilizează ritonavir sau oricare alt tratament antiretroviral pot continua să dezvolte infecții oportuniste sau alte complicații asociate infecției cu HIV-1.

Atunci când ritonavir se utilizează ca potențator farmacocinetic în asociere cu alți IP, trebuie luate în considerare detaliile complete privind atenționările și precauțiile importante pentru un anumit IP, prin urmare trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului al IP specific.

Doza de ritonavir folosită ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.

Pacienți cu diaree cronică sau cu malabsorbție

În cazul apariției diareei, se recomandă monitorizare suplimentară. Frecvența relativ crescută a apariției diareei în timpul tratamentului cu ritonavir poate compromite absorbția și eficacitatea ritonavir sau a altor medicamente similare (din cauza scăderii complianței). Vărsăturile grave persistente și/sau diareea asociate cu utilizarea ritonavir pot compromite, de asemenea, funcția renală. La pacienții cu insuficiență renală se recomandă să se monitorizeze funcția renală.

Hemofilie

La pacienții cu hemofilie de tip A sau B tratați cu inhibitori de protează s-a raportat accentuarea sângerărilor, inclusiv hematoame spontane cutanate și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat factor VIII suplimentar. În mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu inhibitori de protează s-a continuat sau a fost reintrodus dacă a fost întrerupt. S-a evocat o relație de cauzalitate deși mecanismul prin care acționează nu a fost elucidat. De aceea, pacienții cu hemofilie trebuie atenționați privind posibilitatea accentuării sângerărilor.

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Pancreatită

Dacă simptomele clinice (greață, vărsături, durere abdominală) sau modificări ale valorilor parametrilor de laborator (cum este creșterea valorilor lipazei și amilazei plasmaticice) sugerează apariția pancreatitei, acest diagnostic trebuie luat în considerare. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie evaluați, iar dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Norvir (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie față de germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și aceasta poate determina modificări grave ale stării clinice sau agravarea simptomatologiei. În mod specific, aceste reacții s-au observat în primele săptămâni sau

luni de la inițierea tratamentului TARC. Exemple relevante sunt retinită cu citomegalovirus, infecții generalizate sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

Boli hepatice

Ritonavir nu trebuie administrat pacienților cu boli hepatice decompensate (vezi pct. 4.2). Pacienții cu hepatită cronică B sau C cărora li se administrează un tratament concomitent antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial amenințătoare de viață. În cazul unui tratament antiretroviral concomitent cu cel pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți informațiile relevante privind aceste medicamente.

La pacienții cu disfuncții hepatice pre-existente, inclusiv hepatită cronică activă, disfuncțiile hepatice sunt mai frecvente în timpul tratamentului antiretroviral combinat, aceștia necesitând monitorizare în conformitate cu standardele clinice. La acești pacienți trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului în momentul în care este evidentă agravarea bolii hepatice.

Boli renale

Deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă o scădere a clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală (vezi și pct. 4.2).

În practica clinică, s-au raportat insuficiență renală, alterare a funcției renale, creștere a creatininei, hipofosfatemie și tubulopatie proximală (inclusiv sindrom Fanconi) în cazul utilizării fumaratului de tenofovir disoproxil (FD) (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (inclusiv utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți sănătoși, s-a pus în evidență că ritonavir poate determina prelungirea redusă, asimptomatică, a intervalului PR. S-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3 la pacienții care au primit ritonavir și aveau boli cardiace structurale și tulburări de conducere pre-existente sau la pacienții care utilizau medicamente care determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir). La acești pacienți, Norvir trebuie utilizat cu precauție (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni cu alte medicamente

Ritonavir ca medicament antiretroviral

Următoarele atenționări și precauții trebuie luate în considerare atunci când ritonavir se utilizează ca antiretroviral. Nu se poate considera că următoarele precauții și atenționări sunt valabile atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic în doze de 100 mg și 200 mg. Atunci când ritonavir este utilizat ca potențator farmacocinetic, trebuie luate în considerare detaliile complete privind precauțiile și atenționările importante pentru un anumit IP, de aceea trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.4, pentru IP specific pentru a stabili dacă informațiile de mai jos sunt aplicabile.

Inhibitori ai PDE5

La pacienții la care se administrează ritonavir trebuie făcută cu deosebită prudență prescrierea de sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul tulburărilor de erecție. Se așteaptă ca administrarea

concomitentă a ritonavir cu aceste medicamente să conducă la creșterea substanțială a concentrațiilor lor plasmatică și la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei, simvastatină și lovastatină, sunt dependenți în mare măsură de CYP3A pentru metabolizare, astfel nu se recomandă utilizarea ritonavir concomitent cu simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rhabdmioliză. Sunt necesare precauții și trebuie luată în considerare reducerea dozei, atunci când ritonavir se utilizează concomitent cu atorvastatină care este metabolizată într-o mai mică măsură de CYP3A4. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este clar, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Atunci când se utilizează împreună cu doza de ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca medicament antiretroviral, trebuie administrate cele mai mici doze de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni atunci când se utilizează împreună cu ritonavir. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor al HMG-CoA reductazei, se recomandă pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

Colchicină

La pacienții tratați cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A, cum este ritonavir, au fost raportate interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Digoxină

Sunt necesare precauții speciale atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează digoxină deoarece se așteaptă ca administrarea concomitentă a ritonavir cu digoxină să crească concentrațiile plasmatică ale digoxinei. Concentrațiile crescute ale digoxinei pot descrește în timp (vezi pct. 4.5).

În cazul în care se inițiază tratament cu ritonavir pacienților care sunt în tratament cu digoxină, doza de digoxină trebuie înjumătățită față de doza recomandată, iar pacienții trebuie urmăriți mai atent decât în mod obișnuit, timp de câteva săptămâni după instituirea administrării concomitente a ritonavir cu digoxină.

În cazul pacienților care utilizau ritonavir în momentul inițierii tratamentului cu digoxină, digoxina trebuie introdusă treptat. Concentrațiile plasmatică de digoxină trebuie monitorizate mai atent în acest timp, cu ajustarea dozei atât cât este necesar luându-se în considerare datele clinice, electrocardiografice și concentrațiile plasmatică ale digoxinei.

Etinilestradiol

Se recomandă utilizarea metodelor contraceptive de barieră sau a altor metode contraceptive nehormonale atunci când se utilizează ritonavir în doze terapeutice sau mai mici, deoarece ritonavir reduce probabil efectul acestor medicamente și schimbă profilul sângerărilor uterine în cazul în care se administrează concomitent cu estradiol prezent în medicamentele contraceptive.

Glucocorticoizi

Administrarea concomitentă a ritonavir cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4 nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenalei (vezi pct. 4.5).

Trazodonă

Atunci când se prescrie ritonavir la pacienții care utilizează trazodonă, se recomandă prudență deosebită. Trazodona este un substrat pentru CYP3A4 și se așteaptă ca administrarea concomitentă cu ritonavir să determine creșterea concentrațiilor plasmatică de trazodonă. Într-un studiu clinic privind

interacțiunea medicamentoasă la voluntari sănătoși în care s-a folosit o doză unică, s-au observat reacții adverse precum greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă (vezi pct. 4.5).

Rivaroxaban

Din cauza riscului crescut de sângerare, nu se recomandă utilizarea ritonavirului la pacienții care primesc rivaroxaban (vezi pct. 4.5).

Riociguat

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la riociguat nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Vorapaxar

Din cauza riscului potențial de creștere a expunerii la vorapaxar nu se recomandă utilizarea concomitentă cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Bedaquilină

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Delamanid

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează HIV administrați concomitent cu ritonavir în doze mici sunt dependente de inhibitorul de protează respectiv.

Pentru descrierea mecanismelor și a mecanismelor potențiale care contribuie la profilurile de interacțiune ale inhibitorilor de protează, vezi pct. 4.5. Vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează potențat respectiv.

Saquinavir

Nu trebuie utilizat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi. S-a pus în evidență că utilizarea unor doze mai mari de ritonavir s-a asociat cu creșterea incidenței reacțiilor adverse. Administrarea concomitentă a saquinavirului cu ritonavir a condus la reacții adverse severe, în principal cetoacidoză diabetică și disfuncții hepatice, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente.

Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicină din cauza riscului apariției hepatotoxicității severe (manifestată prin creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor hepatice) în cazul în care aceste trei medicamente se administrează concomitent (vezi pct. 4.5).

Tipranavir

Administrarea concomitentă a tipranavir cu ritonavir în doză de 200 mg s-a asociat cu raportarea unor cazuri de hepatită și de decompensare hepatică inclusiv unele cu evoluție letală. La pacienții cu hepatită cronică B sau cu hepatită C este necesară atenție suplimentară deoarece acești pacienți au un risc crescut de apariție a hepatotoxicității.

Nu trebuie utilizat ritonavir în doză mai mică de 200 mg de două ori pe zi deoarece poate modifica eficacitatea tratamentului concomitent.

Fosamprenavir

Administrarea concomitentă de fosamprenavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi nu s-a evaluat clinic. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate altera profilul de siguranță al tratamentului concomitent.

Atazanavir

Nu s-a evaluat clinic administrarea concomitentă de atazanavir cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea unor doze mai mari de ritonavir deoarece poate modifica profilul de siguranță al atazanavir (efecte cardiace, hiperbilirubinemie). Trebuie luată în considerare creșterea dozei de ritonavir la 200 mg o dată pe zi numai atunci când atazanavir și ritonavir se administrează concomitent cu efavirenz. În acest caz, este obligatorie monitorizarea clinică atentă. Pentru informații suplimentare, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral

Ritonavir are o afinitate mare pentru câteva izoenzyme ale citocromului P450 (CYP) și poate inhiba oxidarea în următorul grad de mărime: CYP3A4 > CYP2D6. Administrarea concomitentă de ritonavir și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, determinând creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și a frecvenței reacțiilor adverse ale acestora. Pentru medicamentele selectate (de exemplu alprazolam) efectele inhibitorii ale ritonavir asupra CYP3A4 pot să scadă în timp. Ritonavir are și o afinitate crescută pentru glicoproteina P și poate inhiba acest transportor. Efectul inhibitor al ritonavir (cu sau fără alți inhibitori de protează) asupra activității gp-P poate să scadă în timp (de exemplu digoxină și fexofenadină—vezi tabelul de mai jos “Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale”). Ritonavir poate induce glucuronoconjugarea și oxidarea prin CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 și prin CYP2C19 și astfel crește biotransformarea unor medicamente metabolizate pe aceste căi și poate să scadă expunerea sistemică la aceste medicamente al căror efect terapeutic poate să scadă sau poate să dureze un timp mai scurt.

Informații importante privind interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic se găsesc și în Rezumatul caracteristicilor produsului al inhibitorului de protează administrat concomitent.

Medicamente care influențează concentrațiile plasmatice ale ritonavir

Utilizarea concomitentă de ritonavir cu preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate să scadă concentrațiile plasmatice ale ritonavir. Acest lucru se întâmplă din cauza inducției enzimelor de metabolizare a medicamentului de către sunătoare. Preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie administrate în asocieri cu ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja preparate care conțin sunătoare, trebuie să oprească administrarea acestora și se verifică pe cât este posibil, încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice ale ritonavir pot crește după oprirea administrării preparatelor care conțin sunătoare. Poate fi necesară ajustarea dozei de ritonavir. Efectul indus poate persista timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Concentrațiile plasmatice ale ritonavir pot fi influențate de anumite medicamente administrate concomitent (de exemplu delavirdină, efavirenz, fenitoină și rifampicină). Aceste interacțiuni sunt menționate în tabelul privind interacțiunile medicamentoase de mai jos.

Medicamente ale căror concentrații plasmatice sunt influențate de utilizarea ritonavir

Interacțiunile dintre ritonavir și inhibitorii de protează, medicamente antiretrovirale altele decât inhibitorii de protează și medicamentele non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul de mai jos. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Interacțiuni medicamentoase–Ritonavir în asociere cu inhibitori de protează

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C_{min}
Amprenavir	600 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 ori
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea amprenavir în doză de 600 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru amprenavir.					
Atazanavir	300 la interval de 24 ore	100 la interval de 24 ore	Atazanavir	↑ 86%	↑ 11 ori
Atazanavir ² ↑ 2 ori ↑ 3-7 ori					
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale atazanavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea atazanavir în doză de 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții tratați anterior. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să citească Rezumatul caracteristicilor produsului pentru atazanavir.					
Darunavir	600 în doză unică	100 la interval de 12 ore	Darunavir	↑ 14 ori	
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale darunavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Darunavir trebuie administrat concomitent cu ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Nu s-a studiat administrarea de două ori pe zi a unei doze mai mari de 100 mg de ritonavir concomitent cu darunavir. Pentru informații suplimentare, trebuie să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.					
Fosamprenavir	700 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Amprenavir	↑ 2,4 ori	↑ 11 ori
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale amprenavir (din fosamprenavir) ca rezultat al inhibării CYP3A4. Fosamprenavir trebuie administrat cu ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Studiile clinice au confirmat siguranța și eficacitatea fosamprenavirului în doză de 700 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Nu s-a studiat ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi în asociere cu fosamprenavir. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fosamprenavir.					

Indinavir	800 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Indinavir ³	↑ 178%	ND
	400 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	Ritonavir Indinavir ³	↑ 72% ↔	ND ↑ 4 ori
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale indinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asociere, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi. În cazul administrării concomitente a ritonavir (100 mg de două ori pe zi) cu indinavir (800 mg de două ori pe zi) se recomandă prudență deosebită din cauza creșterii riscului de nefrolitiază.					
Nelfinavir	1250 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Nelfinavir	↑ 20 până la 39%	ND
	750, doză unică	500 la interval de 12 ore	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale nelfinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Nu s-a stabilit doza adecvată pentru această asociere, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Un beneficiu minim al ritonavir ca potențator farmacocinetic este atins la o doză mai mare de 100 mg de două ori pe zi.					
Saquinavir	1000 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Saquinavir ⁴	↑ 15 ori	↑ 5 ori
	400 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	Ritonavir Saquinavir ⁴	↔ ↑ 17 ori	↔ ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale saquinavir ca rezultat al inhibării CYP3A4. Saquinavir nu trebuie administrat în asociere cu ritonavir. Ritonavir 100 mg de două ori pe zi în asociere cu saquinavir 1000 mg de două ori pe zi determină expunere sistemică la saquinavir peste 24 ore, similară sau mai mare decât aceea atinsă de saquinavir 1200 mg de trei ori pe zi fără ritonavir.					
Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși în care s-a investigat interacțiunea între rifampicină 600 mg o dată pe zi și saquinavir 1000 mg cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, s-a evidențiat toxicitate severă a celulelor hepatice cu creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor până la > 20 ori față de limita superioară a valorii normale, după 1 până la 5 zile după administrarea concomitentă. Saquinavir/ritonavir nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina din cauza apariției riscului hepatotoxicității severe.					
Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru saquinavir.					

Tipranavir	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 12 ore	Tipranavir	↑ 11 ori	↑ 29 ori
			Ritonavir	↓ 40%	ND
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale tipranavir ca rezultat al inhibării CYP3A. Tipranavir trebuie administrat cu doze mici de ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic. Ritonavir în doze mai mici de 200 mg de două ori pe zi nu trebuie utilizat în asociere cu tipranavir deoarece poate schimba eficacitatea tratamentului combinat. Pentru informații suplimentare, medicul trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tipranavir.					

ND: Nedeterminat.

1. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu amprenavir 1200 mg de două ori pe zi în monoterapie .
2. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu atazanavir 400 mg o dată pe zi în monoterapie.
3. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu indinavir 800 mg de trei ori pe zi în monoterapie.
4. Bazat pe studiu încrucișat comparativ cu saquinavir 600 mg de trei ori pe zi în monoterapie.

Interacțiuni medicamentoase – Ritonavir în asociere cu antiretrovirale, altele decât inhibitorii de protează

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Medicamentul studiat	ASC	C _{min}
Didanozină	200 la interval de 12 ore	600 la interval de 12 ore, după 2 ore	Didanozină	↓ 13%	↔
Deoarece ritonavir se recomandă să se administreze în asociere cu alimente și didanozina trebuie administrată <i>a jeun</i> , dozele trebuie administrate la interval de 2,5 ore una de cealaltă. Nu este necesară modificarea dozelor.					
Delavirdină	400 la interval de 8 ore	600 la interval de 12 ore	Delavirdină ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Pe baza comparării datelor din trecut, farmacocinetica delavirdinei nu pare să fie afectată de ritonavir. Când ritonavir se utilizează în asociere cu delavirdină, se poate lua în considerare reducerea dozelor de ritonavir.					
Efavirenz	600 la interval de 24 ore	500 la interval de 12 ore	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
S-a observat o frecvență mai mare a reacțiilor adverse (de exemplu vertij, greață, parestezii) și a testelor de laborator modificate (creșterea enzimelor hepatice) atunci când efavirenz s-a administrat concomitent cu ritonavir în doză ca medicament antiretroviral.					
Maraviroc	100 la interval de 12 ore	100 la interval de 12 ore	Maraviroc	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale maraviroc ca rezultat al inhibării CYP3A. Maraviroc poate fi utilizat împreună cu ritonavir pentru a crește expunerea la maraviroc. Pentru informații suplimentare, trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.					

Nevirapină	200 la interval de 12ore	600 la interval de 12ore	Nevirapină ↔	↔
			Ritonavir ↔	↔
	Administrarea concomitentă a ritonavir în asociere cu nevirapină nu duce la modificări importante clinic ale farmacocineticii atât a nevirapinei cât și a ritonavir.			
Raltegravir	400 doză unică	100 la interval de 12 ore	Raltegravir ↓ 16%	↓ 1%
	Administrarea concomitentă de ritonavir și raltegravir are ca rezultat o scădere minoră a concentrației de raltegravir.			
Zidovudină	200 la interval de 8 ore	300 la interval de 6ore	Zidovudină ↓ 25%	ND
	Ritonavir poate induce glucuronidarea zidovudinei, rezultând scăderea ușoară a concentrațiilor plasmatice ale zidovudinei. Nu este necesară modificarea dozei.			
	ND: Nedeterminat			
	1. Bazat pe comparația a două grupuri paralele.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent

Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antagoniști ai receptorilor alfa ₁ adrenergici				
Alfuzosin	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale alfuzosin și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Derivați de amfetamină				
Amfetamină	Doza de ritonavir ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de amfetamină și a derivaților săi. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când medicamentele se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).			
Analgezice				
Buprenorfină	16 la interval de 24 ore	100 la interval de 12 ore	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfină				
Metaboliți glucuronoconjugați			↑ 33% ↔	↑ 108% ↔
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale buprenorfinei și ale metabolitului activ nu determină modificări farmacodinamice semnificative clinic la populația de pacienți cu toleranță la opioizi. De aceea, atunci când se administrează concomitent, nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină sau de ritonavir. Atunci când ritonavir se administrează concomitent cu un alt inhibitor de protează și cu buprenorfină, trebuie să citiți RCP-ul inhibitorului de protează administrat concomitent pentru informații privind dozajul specific al medicamentului.			
Petidină, propoxifenă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale norpetidinei și propoxifenei și, de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Fentanil	Doza de ritonavir ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral scade CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de fentanil. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse (inclusiv deprimare respiratorie) atunci când fentanil se administrează concomitent cu ritonavir.			
Metadonă ¹	5, doză unică	500 la interval de 12 ore	↓ 36%	↓ 38%
	Creșterea dozei de metadonă poate fi necesară atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic din cauza inducției glucuronidării. Trebuie avute în vedere ajustări ale dozelor bazată pe răspunsul clinic al pacienților la tratamentul cu metadonă.			
Morfină	Concentrațiile plasmatice ale morfinei pot să scadă din cauza inducției glucuronidării de către ritonavir administrat concomitent în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Antianginos				
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei. Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).			
Antiaritmice				
Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, chinidină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale amiodaronei, bepridilului, dronedaronei, encainidei, flecainidei, propafenonei și chinidinei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Digoxină	0,5 doză unică i.v.	300 la interval de 12ore, 3 zile	↑ 86%	ND
	0,4 doză unică orală	200 la interval de 12ore, 13 zile	↑ 22%	↔
	Această interacțiune poate avea loc din cauza modificării efluxului de digoxină mediat de glicoproteina P de către ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Creșterea concentrațiilor plasmatice de digoxină observate la pacienții care utilizează ritonavir poate să scadă în timp prin creșterea inducției (vezi pct. 4.4).			
Antiastmatice				
Teofilină ¹	3 mg/kg la interval de 8 ore	500 la interval de 12ore	↓ 43%	↓ 32%
	Poate fi necesară creșterea dozei de teofilină atunci când se administrează concomitent cu ritonavir din cauza inducției CYP1A2.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei				
Afatinib	20 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/1 oră înainte	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/ administrat concomitent	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, doză unică	200 la interval de 12 ore/6 ore după	↑ 11%	↑ 5%
Concentrațiile serice pot să crească din cauza Proteinelor Rezistente la Cancerul de Sân (PRCS) și a inhibării puternice a P-gp de către ritonavir. Amploarea creșterii a ASC și C _{max} depinde de momentul administrării ritonavirului. Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Norvir (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib). Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu afatinib.				
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Norvir. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.			
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru ritonavir și pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, pot să crească concentrațiile serice atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, având ca rezultat posibile evenimente adverse grave, inclusiv convulsii. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ritonavir cu apalutamidă.			
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Este necesară precauție atunci când se administrează concomitent ceritinib și Norvir. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind doza. Monitorizați reacțiile adverse în legătură cu ceritinib.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Dasatinib, nilotinib, vincristină, vinblastină	Atunci când sunt administrate concomitent cu ritonavir concentrațiile plasmatice ale acestora pot crește, având ca efect o posibilă creștere a reacțiilor adverse.			
Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească atunci când se administrează concomitent cu ritonavir, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și ritonavir. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și ritonavir trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței.			
Fostamatinib	Administrarea concomitentă de fostamatinib și ritonavir poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.			
Ibrutinib	Concentrațiile serice de ibrutinib pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și ritonavir. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze ritonavir, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.			
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Norvir din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).			
Venetoclax	Pot să crească concentrațiile serice din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pentru pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și se află în perioada în care iau o doză stabilă de venetoclax, atunci când se utilizează un inhibitor puternic al CYP3A se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75 % (pentru instrucțiuni privind doza, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Anticoagulante				
Dabigatran etexilat Edoxaban	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către ritonavir. Când ritonavir este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.			
Rivaroxaban	10, doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 153%	↑ 55%
	Inhibarea CYP3A și gp-P duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și a efectelor farmacodinamice ale rivaroxaban, care pot determina creșterea riscului de sângerare. Prin urmare, utilizarea de ritonavir nu este recomandată la pacienții tratați cu rivaroxaban.			
Vorapaxar	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir. Nu este recomandată administrarea concomitentă de vorapaxar și Norvir (consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vorapaxar).			
Warfarină Warfarină S Warfarină R	5, doză unică	400 la interval de 12ore	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Inducția CYP1A2 și CYP2C9 duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale warfarinei R în timp ce se menționează un efect farmacocinetic redus pentru warfarina S atunci când se administrează concomitent cu ritonavir. Scăderea concentrațiilor plasmatice de warfarină R poate conduce la scăderea efectului anticoagulant, de aceea se recomandă să se monitorizeze parametrii coagulării atunci când warfarina se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.			
Anticonvulsivante				
Carbamazepină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de carbamazepină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când carbamazepina se administrează concomitent cu ritonavir.			
Divalproex, lamotrigină, fenitoină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce oxidarea și glucuronidarea prin CYP2C9 și ca rezultat se așteaptă scăderea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivantelor. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice sau a efectelor terapeutice atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir. Fenitoina poate să scadă concentrațiile plasmatice ale ritonavir.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antidepresive				
Amitriptilină, fluoxetină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină	Ritonavir, în doză ca antiretroviral, probabil inhibă CYP2D6 și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale imipraminei, amitriptilinei, nortriptilinei, fluoxetinei, paroxetinei sau sertralinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale (vezi pct. 4.4).			
Desipramină	100 doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↑ 145%	↑ 22%
	ASC și C _{max} ale metabolitului 2-hidroxi au fost scăzute cu 15 și respectiv 67%. Reducerea dozei de desipramină se recomandă atunci când se administrează cu ritonavir în doză ca antiretroviral.			
Trazodonă	50, în doză unică	200 la interval de 12ore	↑ 2,4 ori	↑ 34%
	O creștere a incidenței reacțiilor adverse legate de trazodonă s-a menționat atunci când s-a administrat concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. Dacă trazodona se administrează concomitent cu ritonavir, această administrare trebuie făcută cu prudență, începând cu administrarea trazodonei în dozele cele mai mici și monitorizarea răspunsului clinic și a tolerabilității.			
Medicamente utilizate în tratamentul gutei				
Colchicină	Se anticipează creșterea concentrației de colchicină atunci când se utilizează concomitent cu ritonavir. La pacienții tratați cu colchicină și ritonavir (inhibarea CYP3A4 și gp-P) cu insuficiență renală și/sau hepatică au fost raportate interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal (vezi pct. 4.3 și 4.4). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru colchicină.			
Antihistaminice				
Astemizol, terfenadină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale astemizolului și terfenadinei și de aceea, este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Fexofenadină	Ritonavir poate modifica eliminarea fexofenadinei mediată de glicoproteina P atunci când se folosește doza ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic rezultând creșterea concentrațiilor plasmatice defexofenadină. Creșterea concentrațiilor plasmatice de fexofenadină pot să scadă în timp prin creșterea inducției.			
Loratadină	Ritonavir în doză ca antriretroviral sau ca potențator farmacocinetic inhibă CYP3A și ca rezultat se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice de loratadină. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a evenimentelor adverse atunci când loratadina se administrează concomitent cu ritonavir.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Antiinfecțioase				
Acid fusidic	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale acidului fusidic și ale ritonavir și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Rifabutină ¹	150 zilnic	500 la interval de 12 ore	↑ 4 ori	↑ 2,5 ori
Metabolitul rifabutinei 25- <i>O</i> -desacetil			↑ 38 ori	↑ 16 ori
	Din cauza creșterii mari a ASC a rifabutinei, administrarea concomitentă a rifabutinei cu ritonavir în doză ca antiretroviral este contraindicată (vezi pct. 4.3). Reducerea dozei de rifabutină la 150 mg de 3 ori pe săptămână poate fi indicată pentru anumiți IP atunci când se administrează concomitent cu ritonavir ca potențator farmacocinetic. Pentru recomandări specifice trebuie să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului inhibitorului de protează administrat concomitent. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind tratamentul corespunzător al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.			
Rifampicină	Cu toate că rifampicina poate avea efect inductor asupra metabolizării ritonavir, date insuficiente arată că atunci când se administrează concomitent doze mari de ritonavir (600 mg de două ori pe zi) cu rifampicină, efectul inductor suplimentar al rifampicinei (alături de cel propriu ritonavir) este mic și, în tratamentul cu doze mari de ritonavir, nu determină efecte relevante clinic asupra concentrațiilor ritonavir. Nu este cunoscut efectul ritonavir asupra rifampicinei.			
Voriconazol	200 la interval de 12 ore	400 la interval de 12 ore	↓ 82%	↓ 66%
	200 la interval de 12 ore	100 la interval de 12ore	↓ 39%	↓ 24%
	Utilizarea concomitentă a ritonavir în doză ca antiretroviral cu voriconazol este contraindicată din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale voriconazol (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a variconazol cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic trebuie evitată, cel puțin până când evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Atovaquonă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral induce glucuronidarea și ca efect se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice ale atovaquonei. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice și a efectelor terapeutice atunci când atovaquone se administrează concomitent cu ritonavir.			
Bedaquiline	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar cu ritonavir. Într-un studiu privind interacțiunea dintre bedaquilină doză unică și lopinavir/ritonavir doze multiple, ASC a bedaquilinei a crescut cu 22%. Această creștere se datorează probabil ritonavirului și se poate observa un efect mai pronunțat în timpul administrării concomitente pe termen lung. Din cauza riscului de reacții adverse determinate de bedaquilină, trebuie evitată administrarea concomitentă. În cazul în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile, administrarea concomitentă de bedaquilină cu ritonavir trebuie făcută cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).			
Claritromicină	500 la interval de 12 ore	200 la interval de 8 ore	↑ 77%	↑ 31%
Metabolitul 14-OH claritromicină			↓ 100%	↓ 99%
	Din cauza indicelui terapeutic mare a claritromicinei nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție renală normală. Dozele de claritromicină mai mari de 1 g pe zi nu trebuie administrate concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic. La pacienții cu insuficiență renală, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de claritromicină: la pacienții cu un clearance al creatininei de 30 până la 60 ml/min trebuie redusă doza cu 50%, la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min trebuie redusă doza cu 75%.			
Delamanid	Nu este disponibil niciun studiu privind interacțiunea doar pentru ritonavir. Într-un studiu la voluntari sănătoși privind interacțiunea medicamentoasă cu delamanid 100 mg de două ori pe zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile, expunerea la delamanid și la metabolitul delamanidului, DM-6705, a crescut cu 30%. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT asociată cu DM-6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).			
Eritromicină, itraconazol	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale eritromicinei și ale itraconazol. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când eritromicina sau itraconazol se administrează concomitent cu ritonavir.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Ketoconazol	200 zilnic	500 la interval de 12 ore	↑ 3,4 ori	↑ 55%
Ritonavir inhibă metabolizarea ketoconazolului mediată de CYP3A. Din cauza creșterii incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice trebuie luată în considerare reducerea dozei de ketoconazol atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic.				
Sulfametoxazol/Trimetoprim ²	800/160, în doză unică	500 la interval de 12ore	↓ 20% /↑ 20%	↔
Nu este necesară modificarea dozei de sulfametoxazol/trimetoprim în timpul administrării concomitente cu ritonavir.				
Antipsihotice/Neuroleptice				
Clozapină, pimozidă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale clozapinei sau pimozidei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Haloperidol, risperidonă, tioridazină	Ritonavir în doză ca antiretroviral probabil inhibă CYP2D6 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale haloperidolului, risperidonei și tioridazinei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir în doze antiretrovirale.			
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).			
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină. Este contraindicată administrarea concomitentă de Norvir și quetiapină, deoarece pot crește efectele toxice ale quatiapinei (vezi pct. 4.3).			
Antagoniști β ₂ (cu acțiune prelungită)				
Salmeterol	Ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință este de așteptat creșterea accentuată a concentrației plasmatice de salmeterol. De aceea nu se recomandă utilizarea concomitentă a celor două medicamente.			
Antagoniști ai canalelor de calciu				
Amlodipină, diltiazem, nifedipină	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale antagoniștilor canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
Antagoniști ai receptorilor endotelinici				
Bosentan	Administrarea concomitentă de bosentan și ritonavir poate să crească concentrația maximă la starea de echilibru (C _{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a bosentan.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Norvir (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).			
Derivați de ergot				
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale derivaților de tip ergot și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Medicamente cu efect asupra motilității GI				
Cisapridă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice ale cisapridei și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Antivirale cu acțiune directă asupra VHC				
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei-P, BCRP și OATP1B de către ritonavir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Norvir din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.			
Inhibitor de protează VHC				
Simeprevir	200 zilnic	100 la interval de 12 ore	↑ 7,2 ori ↑ 4,7 ori Ritonavir crește concentrațiile plasmatice ale simeprevir ca rezultat al inhibiției CYP3A4. Nu se recomandă administrarea concomitentă de ritonavir cu simeprevir.	
Inhibitori ai HMG Co-A reductazei				
Atorvastatină, Fluvastatină, Lovastatină, Pravastatină, Rosuvastatină, Simvastatină	Atunci când inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum sunt lovastatină și simvastatină, a căror metabolizare este dependentă în mare măsură de CYP3A se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic se așteaptă o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece creșterea concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei pot predispute pacienții la miopatie, inclusiv la rabdomioliză, administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Metabolizarea atorvastatinei este mai puțin dependentă de CYP3A. Deși eliminarea rosuvastatinei nu este influențată de CYP3A, a fost raportată creșterea expunerii la rosuvastatină în cazul administrării concomitente de ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni nu este cunoscut, dar poate fi rezultatul inhibării transportorului. Atunci când se utilizează în asociere cu ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral, se administrează cea mică doză posibilă de atorvastatină sau rosuvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A și nu se așteaptă interacțiuni cu ritonavir. În cazul în care este indicat tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Contraceptive hormonale				
Etinilestradiol	50 µg în doză unică	500 la interval de 12 ore	↓ 40%	↓ 32%
Atunci când se administrează concomitent cu ritonavir în doze ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie luate în considerare metode contraceptive de barieră sau alte metode contraceptive non-hormonale din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol. Probabil ritonavir schimbă profilul sângerărilor uterine și scade eficacitatea contraceptivelor care conțin estradiol (vezi pct. 4.4).				
Imunosupresoare				
Ciclosporină, tacrolimus, everolimus	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, ale tacrolimus sau everolimus. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu ritonavir.			
Medicamente care modifică concentrația lipidelor				
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. Utilizarea concomitentă a Norvir cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).			
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)				
Avanafil	50, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 13 ori	↑ 2,4 ori
Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				
Sildenafil	100, în doză unică	500 la interval de 12 ore	↑ 11 ori	↑ 4-ori
Administrarea concomitentă de sildenafil, recomandat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, trebuie să se facă cu precauție și doza de sildenafil nu trebuie să depășească în niciun caz 25 mg în 48 ore (vezi și pct. 4.4). La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară administrarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).				
Tadalafil	20, în doză unică	200 la interval de 12 ore	↑ 124%	↔
Administrarea concomitentă de tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile, cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic trebuie făcută cu precauție cu reducerea dozei la nu mai mult de 10 mg tadalafil la fiecare 72 ore cu intensificarea monitorizării reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).				
Atunci când tadalafil se utilizează concomitent cu ritonavir la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tadalafil.				
Vardenafil	5, în doză unică	600 la interval de 12 ore	↑ 49 ori	↑ 13-ori

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu ritonavir (vezi pct. 4.3).				
Sedative/hipnotice				
Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam forma de administrare orală și injectabilă	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de clorazepat, diazepam, estazolam și flurazepam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3). Midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă de Norvir poate determina o creștere mare a concentrației plasmatice a acestei benzodiazepine. Nu a fost efectuat niciun studiu privind interacțiunea medicamentoasă în cazul utilizării concomitente de Norvir și benzodiazepine. Luând în considerare datele pentru alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam se așteaptă să fie semnificativ mai mari atunci când se utilizează forma orală a acestuia. De aceea, Norvir nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală a midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Norvir cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Datele obținute în urma utilizării concomitente a formei injectabile de midazolam cu alți inhibitori de protează arată posibilitatea creșterii de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice a midazolam. Dacă se administrează Norvir concomitent cu midazolam forma injectabilă, aceasta trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau în secții similare care asigură monitorizarea clinică și abordarea medicală corespunzătoare în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam mai ales dacă se utilizează mai mult de o singură doză.			
Triazolam	0,125 în doză unică	200, 4 doze	↑ > 20 ori	↑ 87%
	Administrarea concomitentă cu ritonavir probabil crește concentrațiile plasmatice de triazolam și de aceea este contraindicată (vezi pct. 4.3).			
Petidină	50 în doză unică orală	500 la interval de 12 ore	↓ 62%	↓ 59%
Metabolitul norpetidină			↑ 47%	↑ 87%
	Utilizarea petidinei în asociere cu ritonavir este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice ale metabolitului, norpetidină, care are activitate analgezică și stimulatorie a activității SNC. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale norpetidinei poate crește riscul efectelor asupra SNC (de exemplu convulsii), vezi pct. 4.3.			
Alprazolam	1, în doză unică	200 la interval de 12 ore, 2 zile 500 la interval de 12 ore, 10 zile	↑ 2,5 ori ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Metabolizarea alprazolam este inhibată după introducerea ritonavir. După utilizarea ritonavir timp de 10 zile, nu s-a observat niciun efect de inhibiție al ritonavir. Se impune precauție în timpul primelor zile atunci când alprazolam se administrează concomitent cu ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic, înainte de apariția inducției metabolizării dată de alprazolam.			

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
Buspironă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatice de buspironă. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când buspirona se administrează concomitent cu ritonavir.			
Somnifere				
Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
Încetarea fumatului				
Bupropionă	150	100 la interval de 12 ore	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 la interval de 12 ore	↓ 66%	↓ 62%
Bupropiona este metabolizată inițial de CYP2B6. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de bupropionă în asociere cu doze repetate de ritonavir să scadă concentrațiile serice de bupropionă. Este posibil ca aceste efecte să reprezinte inducția metabolizării bupropionei. Cu toate acestea, deoarece s-a arătat că <i>in vitro</i> ritonavir inhibă CYP2B6, nu trebuie depășită doza recomandată de bupropionă. În contrast cu administrarea timp îndelungat de ritonavir, nu s-a observat o interacțiune semnificativă după administrarea dozelor mici (200 mg de două ori pe zi, timp de 2 zile) timp scurt, sugerând că scăderea concentrațiilor de bupropionă poate avea loc la câteva zile după începerea administrării concomitente cu ritonavir.				
Corticosteroizi				
Propionat de fluticazonă, budesonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Efectele sistemice ale corticosteroizilor inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenaliană (s-a menționat într-un studiu anterior că valorile plasmatice ale cortizolului au scăzut la 86%) s-au raportat la pacienți la care s-a administrat ritonavir și propionat de fluticazonă inhalator sau pe cale intranasală; efecte similare pot să apară și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de CYP3A de exemplu, budesonidă și triamcinolon. În consecință, administrarea concomitentă de ritonavir în doză ca antiretroviral sau ca potențator farmacocinetic cu acești glucocorticoizi nu este recomandată cu excepția cazului în care potențialul beneficiu al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor sistemice și locale sau înlocuirea cu un alt glucocorticoid, care nu este dependent de CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). Mai mult, în cazul întreruperii progresive a dozei de glucocorticoizi, reducerea dozei poate necesita o perioadă lungă de timp.			
Dexametazonă	Ritonavir în doză ca potențator farmacocinetic sau ca antiretroviral inhibă CYP3A4 și ca efect se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale dexametazonei. Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când dexametazona se administrează concomitent cu ritonavir.			
Prednison	20	200 la interval de 12 ore	↑ 28%	↑ 9%

Efectele ritonavir asupra medicamentelor non-antiretrovirale administrate concomitent				
Medicament administrat concomitent	Doza medicamentului administrat concomitent (mg)	Doza de NORVIR (mg)	Efect asupra ASC a medicamentului administrat concomitent	Efect asupra C _{max} a medicamentului administrat concomitent
	Se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când prednison se administrează concomitent cu ritonavir. După 4 și, respectiv 14 zile de ritonavir crește ASC a metabolitului prednisolon cu 37 până la 28%.			
Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni				
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină. La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu /ritonavir.			
	ND: Nedeterminat			
	1. Bazat pe compararea cu un grup paralel			
	2. Sulfametoxazol s-a administrat în combinație cu trimetoprim.			

Atunci când ritonavir s-a administrat concomitent cu disopiramidă, mexiletină sau nefazodonă s-au raportat reacții adverse cardiace și neurologice. Nu poate fi exclusă posibilitatea interacțiunilor medicamentoase.

În plus față de interacțiunile prezentate mai sus, deoarece ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii efectelor terapeutice și toxice, ca urmare a deplasării ritonavir de pe proteinele plasmatică de către medicamentele administrate concomitent.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru inhibitorul de protează administrat concomitent conține informații importante despre interacțiunile medicamentoase atunci când ritonavir se administrează ca potențator farmacocinetic.

Inhibitori ai pompei de protoni și antagoniști ai receptorilor H₂

Inhibitorii pompei de protoni și antagoniștii receptorilor H₂ (de exemplu omeprazol sau ranitidină) pot reduce concentrațiile plasmatică ale inhibitorilor de protează administrați concomitent. Pentru informații specifice în legătură cu efectul administrării concomitente cu medicamentele antiacide, a se citi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru inhibitorii de protează administrați concomitent. Conform studiilor cu ritonavir ca potențator al inhibitorilor de protează (lopinavir/ritonavir, atazanavir) privind interacțiunea, administrarea concomitentă de omeprazol sau ranitidină nu modifică semnificativ eficacitatea ritonavir ca potențator farmacocinetic, chiar dacă are loc o modificare redusă a expunerii (aproximativ 6–18%).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcina

Un număr mare de gravide și nou-născuții lor vii (6100 născuți vii) au fost expuse la ritonavir în timpul sarcinii; dintre aceștia, 2800 născuți vii au fost expuși în timpul primului trimestru. Aceste date se referă la expunerile în care ritonavir a fost utilizat în terapie asociată în doze reduse, ca potențator farmacocinetic pentru alți IP și nu ca antiretroviral. Aceste date nu arată o creștere a ratei malformațiilor la naștere comparativ cu datele studiilor populaționale referitoare la malformațiile la

naștere. La animale, datele au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi 5.3). Norvir poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Ritonavir interacționează nefavorabil cu contraceptivele orale (CO). De aceea, în timpul tratamentului trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură.

Alăptarea

Date limitate publicate arată că ritonavir este prezent în laptele uman.

Nu există informații referitoare la efectele ritonavirului asupra sugarului sau efectele medicamentului asupra secreției lactate. Femeile care sunt în evidență cu HIV, dacă utilizează Norvir, nu trebuie să-și alăpteze copii din cauza posibilității (1) transmiterii HIV (la sugarii cu HIV-negativ), (2) dezvoltării rezistenței virale (la sugarii cu HIV-pozitiv) și (3) apariției reacțiilor adverse grave la sugar.

Fertilitatea

La om, nu sunt disponibile date privind efectul ritonavirului asupra fertilității. Studiile la animale nu au arătat efecte nocive ale ritonavirului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeala este o reacție adversă cunoscută care trebuie luată în considerare atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Reacțiile adverse asociate cu utilizarea ritonavir ca potențator farmacocinetic depind de inhibitorul de protează administrat concomitent. Citiți RCP al IP administrat concomitent pentru informații privind reacțiile adverse.

Ritonavir ca antiretroviral

Reacții adverse raportate în studii clinice și în perioada de după punerea pe piață la pacienți adulți

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat ritonavir în monoterapie sau în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale au fost tulburări gastrointestinale (inclusiv diaree, greață, vărsături, durere abdominală (la nivelul etajului abdominal superior și inferior)), tulburări neurologice (inclusiv parestezie și parestezie orală) și fatigabilitate/astenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

S-au raportat următoarele reacții adverse de intensitate moderată până la severă care au avut posibil sau probabil drept cauză administrarea ritonavir. Corespunzător fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt menționate în ordinea descrescândă a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Evenimentele menționate ca fiind cu frecvență necunoscută au fost identificate în studiile după punerea pe piață.

Reacții adverse din studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Scăderea numărului de leucocite, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de neutrofile, creșterea numărului de eozinofile, trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Creșterea numărului de neutrofile
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie, și edem facial
	Rare	Reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, gută, edem și edem periferic, deshidratare (de obicei asociată cu simptome gastrointestinale)
	Mai puțin frecvente	Diabet zaharat
	Rare	Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie, parestezii orale și periferice, cefalee, amețeli, neuropatie periferică
	Frecvente	Insomnie, anxietate, confuzie, tulburări de atenție, sincopă, convulsii
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială inclusiv hipotensiune ortostatică, extremități reci
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Faringită, durere orofaringiană, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală (la nivelul etajului superior și inferior), greață, diaree (inclusiv formă severă cu dezechilibru electrolitic), vărsături, dispepsie
	Frecvente	Anorexie, flatulență, hemoragie gastrointestinală, boală de reflux gastroesofagian, pancreatită

Reacții adverse din studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți		
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită (inclusiv creștere a AST, ALT, GGT), creștere a bilirubinemiei (inclusiv icter)
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit, erupție cutanată tranzitorie (inclusiv eritematoasă și maculopapulară)
	Frecvente	Acnee
	Rare	Sindrom Steven Johnson, necroliză toxică epidermică (NTE)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie și durere de coloană vertebrală
	Frecvente	Miozită, rabdomioliză, mialgie, miopatie/valori crescute ale creatininfosfokinazei (CPK)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Micțiuni frecvente, tulburări renale (de exemplu oligurie, valori crescute ale creatininei)
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală acută
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Menoragii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, inclusiv astenie, înroșirea feței, senzație de cald
	Frecvente	Febră, scădere ponderală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșterea valorilor amilazei, scăderea tiroxinei totale și libere
	Mai puțin frecvente	Creșterea glicemiei, creșterea magnezemiei, creșterea fosfatazei alcaline

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții la care s-a administrat ritonavir în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale se întâlnesc creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice depășind de cinci ori limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter.

Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții asimptomatice sau oportuniste.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hiperglicemie s-a observat pancreatită. Unele cazuri au fost letale. Pacienții cu boală HIV în stadiu avansat pot prezenta risc crescut de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei (vezi pct. 4.4).

În special la pacienții cu factori de risc cunoscut, cu boală avansată HIV sau expunere prelungită la terapia antiretrovirală combinată (TARC) s-au raportat cazuri de osteonecroză. Nu se cunoaște frecvența cu care apare aceasta (vezi pct. 4.4).

Copii

Profilul de siguranță al Norvir la copiii cu vârsta de 2 ani și peste este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin **sistemul național de raportare** menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

La om, experiența privind supradozajul acut cu ritonavir este limitată. În studiile clinice la un pacient s-a administrat 1500 mg ritonavir pe zi timp de două zile și a raportat paretezii, care au dispărut după reducerea dozei. S-a raportat un caz de insuficiență renală cu eozinofilie.

Semnele de toxicitate observate la animale (șoarece și șobolan) au inclus scăderea activității, ataxie, dispnee și tremor.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu ritonavir. Tratamentul supradozajului cu ritonavir constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Din cauza caracteristicilor de solubilitate și posibilității eliminării transintestinale, se propune ca tratamentul supradozajului să cuprindă lavajul gastric și administrarea de cărbune activat. Deoarece ritonavir este metabolizat extensiv la nivel hepatic și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă în eliminarea semnificativă a medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, inhibitori de protează, cod ATC: J05A E03.

Ritonavir ca potențator farmacocinetic

Efectul de potențare farmacocinetică al ritonavir se bazează pe activitatea acestuia de inhibare puternică a metabolizării mediate de către CYP3A. Gradul de potențare este legat de calea metabolică a inhibitorului de protează cu care se administrează concomitent și de impactul inhibitorului de protează respectiv asupra metabolizării ritonavir. Inhibiția maximă a metabolizării inhibitorului de protează administrat concomitent este atinsă în general cu doze de ritonavir de la 100 mg zilnic până la 200 mg de două ori pe zi și este în funcție de inhibitorul de protează administrat concomitent. Pentru informații suplimentare privind efectul ritonavir asupra inhibitorului de protează administrat

concomitent vezi pct. 4.5 și citeți Rezumatul caracteristicilor produsului al respectivului inhibitor de protează care se administrează concomitent.

Ritonavir ca antiretroviral

Ritonavir este un inhibitor peptidomimetic al aspartilproteazelor HIV-1 și HIV-2, activ pe cale orală. Inhibarea proteazei HIV face enzima incapabilă de a procesa precursorul poliproteic *gag-pol*, ceea ce duce la producerea de particule HIV cu morfologie imatură, care nu sunt capabile de a iniția noi cicluri de infecție. Ritonavir are afinitate selectivă pentru proteaza HIV și are activitate inhibitorie mică asupra aspartilproteazelor umane.

Ritonavir a fost primul inhibitor de protează (aprobat în 1996) a cărui eficacitate a fost dovedită în studii cu obiectiv clinic. Totuși, din cauza proprietăților ritonavir de inhibiție a metabolizării, utilizarea ca potențator farmacocinetic pentru alți inhibitori de protează este utilizarea principală a ritonavir în practica clinică (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra electrocardiogramei

Într-un studiu randomizat încrucișat cu comparator activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și placebo la 45 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat intervalul QTcF în 10 măsurători, timp de peste 12 ore. Diferența maximă medie (95% peste intervalul de siguranță) față de grupul placebo a fost de 5,5 (7,6) în grupul la care s-a administrat ritonavir 400 mg de două ori pe zi. Expunerea în ziua 3 a fost de aproximativ de 1,5 ori mai mare față de cea observată la doza de 600 mg de două ori pe zi la starea de echilibru. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 msec față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, aceasta începând la 500 msec.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții la care s-a administrat ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire redusă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,0 ms la 24,0 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 252 msec și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Rezistență

In vitro, s-au selectat izolate HIV-1 rezistente la ritonavir, selecționate de la pacienți care tratați cu doze terapeutice de ritonavir.

Scăderea activității antiretrovirale a ritonavirului este asociată în principal cu mutațiile proteazei V82A/F/T/S și ale I84V. Adăugarea altor mutații ale genei proteazei (inclusiv la nivelul pozițiilor 20, 33, 36, 46, 54, 71, și 90), poate contribui, de asemenea, la rezistența ritonavir. În general, pentru că mutațiile asociate cu ritonavir determină rezistență, posibilitatea de a selecta alți inhibitori de protează poate să scadă din cauza rezistenței încrucișate. Pentru informații specifice privind mutațiile asociate inhibitorilor de protează cu reducerea răspunsului acestora, trebuie să citiți Rezumatul Caracteristicilor Produsului a altor Inhibitori de Protează sau datele oficiale actualizate.

Date de farmacodinamie clinică

Efectele ritonavir (în monoterapie sau în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici ai activității bolii, cum sunt numărul de celule CD4 și ARN-ul viral, s-au evaluat în câteva studii care au inclus pacienți infectați cu HIV-1. Cele mai importante studii sunt următoarele:

Utilizare la adulți

Un studiu controlat încheiat în 1996 cu ritonavir ca terapie adăugată la pacienți infectați cu HIV-1 tratați anterior de extensiv cu analogi nucleozidici și cu un număr inițial de celule CD4 ≤ 100 celule/ μ l, a evidențiat o reducere a mortalității și a evenimentelor specifice SIDA. După 16 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale, pentru concentrațiile ARN HIV a fost

de $-0,79 \log_{10}$ (media scăderii maxime: $1,29 \log_{10}$) în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,01 \log_{10}$ în grupul control. Nucleozidele utilizate cel mai frecvent în acest studiu au fost zidovudină, stavudină, didanozină și zalcitabină.

Într-un studiu încheiat în 1996 în care au fost incluși pacienți infectați cu HIV-1 aflați într-un stadiu mai puțin avansat (200-500 celule CD4/ μ l), netratați anterior cu antiretrovirale, ritonavir în asociere cu zidovudina sau în monoterapie, a redus încărcătura virală plasmatică și a crescut numărul celulelor CD4. După 48 săptămâni, modificarea medie față de valorile inițiale ale concentrațiilor ARN HIV, a fost de $-0,88 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir, comparativ cu $-0,66 \log_{10}$ în grupul tratat cu ritonavir + zidovudină și față de $-0,42 \log_{10}$ în grupul tratat cu zidovudină.

Continuarea tratamentului cu ritonavir trebuie evaluată prin încărcătura virală, din cauza posibilității apariției rezistenței, după cum a fost descris la pct. 4.1 Indicații terapeutice.

Utilizare la copii

Într-un studiu deschis încheiat în 1998 în care au fost incluși copii infectați cu HIV cu stare clinică stabilă, după 48 de săptămâni de tratament s-a observat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,03$) a concentrațiilor ARN detectabile în favoarea schemei triple (ritonavir, zidovudină și lamivudină).

Într-un studiu încheiat în 2003, în care au fost incluși 50 copii cu vârsta de 4 săptămâni până la 2 ani infectați cu HIV-1, copii care nu au fost tratați anterior cu inhibitor de protează sau lamivudină și la care s-a administrat ritonavir în doză de 350 sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu zidovudină 160 mg/m² la 8 ore și lamivudină 4 mg/kg la 12 ore. Din analiza în intenția de tratament, 72% și 36% din pacienți au atins în săptămâna 16 și respectiv în săptămâna 104 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml. Răspunsul a fost asemănător în cazul ambelor regimuri terapeutice și a cuprins întregul interval de vârstă.

Într-un studiu încheiat în 2000, 76 copii infectați cu HIV-1 cu vârsta de 6 luni până la 12 ani care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de protează, cu lamivudină și/sau cu stavudină, au primit ritonavir în doză de 350 mg/m² sau 450 mg/m² la 12 ore concomitent cu lamivudină și stavudină. Din analiza în intenția de tratament, 50% și 57% din pacienții din grupul care a primit doza de 350 mg/m², respectiv 450 mg/m², au atins în săptămâna 48 o reducere a cantității de ARN HIV-1 de ≤ 400 copii/ml.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu există formă farmaceutică injectabilă cu ritonavir, de aceea nu s-a determinat gradul absorbției și biodisponibilitatea absolută. La voluntari adulți infectați cu HIV s-a studiat farmacocinetica ritonavir în timpul regimurilor terapeutice cu doze multiple administrate à jeun. După doze multiple, acumularea ritonavir este puțin mai mică decât cea calculată pe baza administrării în doză unică, din cauza unei creșteri a clearance-ului aparent, dependentă de timp și de doză (Cl/F). S-a observat că în timp, concentrația ritonavir dinaintea dozei următoare scade, posibil din cauza inducției enzimatice, dar pare să se stabilizeze după 2 săptămâni de tratament. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a rămas constant la aproximativ 4 ore, o dată cu creșterea dozei. Clearance-ul renal a fost în medie mai mic de 0,1 l/oră și a fost relativ constant pentru tot intervalul de dozaj.

Parametrii farmacocinetici observați cu scheme diferite de dozaj cu ritonavir administrat în monoterapie sunt menționate în tabelul de mai jos

	Doza de ritonavir				
	100 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi ¹	200 mg o dată pe zi	200 mg de două ori pe zi	600 mg de două ori pe zi
C _{max} (g/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (g/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
ASC _{12 sau 24} (g•oră/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (oră)	~5	~5	~4	~8	~3 până la 5
Cl/F (l/oră)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Valori calculate ca medie geometrică. Notă: în toate regimurile enumerate, doza de ritonavir a fost administrată după ingestia de alimente.

Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Alimentele scad ușor biodisponibilitatea Norvir comprimate filmate. Administrarea unei doze unice de 100 mg Norvir comprimate filmate cu alimente cu un conținut moderat de lipide (857 kcal, 31% calorii provenite din lipide) sau alimente cu un conținut crescut de lipide (907 kcal, 52% calorii provenite din lipide) a fost asociată cu o scădere medie de 20-23% a ASC și a C_{max} ale ritonavir.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_B/F) al ritonavir este de aproximativ 20-40 l după o doză unică de 600 mg. La om, s-a observat că ritonavir se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 98-99% și valoarea este constantă la concentrații cuprinse între 1,0–100 μg/ml. Ritonavir se leagă cu afinități comparabile atât de glicoproteina acidă alfa-1 (GAA) cât și de albumina plasmatică umană (APU).

Studiile de distribuție tisulară efectuate la șobolan cu ritonavir marcat cu C¹⁴ au evidențiată că în ficat, glandele suprarenale, pancreas, rinichi și tiroidă se realizează cele mai mari concentrații de ritonavir. Raportul țesut/plasmă, de aproximativ 1, determinat în ganglionii limfatici la șobolan, sugerează că ritonavir se distribuie în țesutul limfatic. Ritonavir pătrunde foarte puțin în creier.

Biotransformare

S-a observat că ritonavir este metabolizat extensiv de citocromul P450 de la nivel hepatic, în special de către izoenzimele CYP 3A4 și, într-o măsură mai mică, de către izoformele CYP 2D6. Studiile efectuate la animale, precum și studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani, indică faptul că ritonavir este supus în principal metabolismului oxidativ. La om, s-au identificat patru metaboliți ai ritonavir. Metabolitul principal rezultat în urma oxidării este izopropiltiazolul (M-2), care are proprietăți antivirale similare cu ale ritonavir. Totuși, ASC a metabolitului M-2 a fost de aproximativ 3% din cea a ritonavir.

Doze reduse de ritonavir au demonstrat efecte importante asupra farmacocineticii altor inhibitori de protează (și a altor medicamente metabolizate de către CYP3A4) și alți inhibitori de protează pot influența farmacocinetica ritonavir (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Studii la om cu ritonavir marcat radioactiv au demonstrat că eliminarea ritonavir se face în principal pe cale hepatică; aproximativ 86% din moleculele marcate radioactiv s-au regăsit în materiile fecale, din care o parte se presupune a fi ritonavir neabsorbit. În aceste studii, calea renală nu s-a demonstrat a fi o cale majoră de eliminare a ritonavir. Aceste date sunt similare celor obținute din studiile la animale.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale ASC sau ale C_{max} între bărbați și femei. Parametrii farmacocinetici ai ritonavir nu s-au asociat semnificativ statistic cu creșterea sau scăderea greutatei

corporale. Concentrațiile serice ale ritonavir la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50–70 ani, la o doză de 100 mg în asociere cu lopinavir sau la o doză mai mare în absența unui alt inhibitor de protează sunt similare cu cele observate la adulții tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe semnificative privind expunerea la ritonavir între grupul de voluntari sănătoși la care s-au administrat doze multiple de ritonavir (500 mg de două ori pe zi) și cel al subiecților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A și B Child-Pugh, 400 mg de două ori pe zi).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu s-au studiat parametrii farmacocinetici ai ritonavir la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al ritonavir este neglijabil, nu se așteaptă modificări ale clearance-ului total la pacienții cu insuficiență renală.

Copii

Farmacocinetica ritonavir la starea de echilibru s-a evaluat la copii infectați cu HIV cu vârsta sub 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 250 mg/m² de două ori pe zi și 400 mg/m² de două ori pe zi. La copii, concentrațiile ritonavir realizate după 350-400 mg/m² de două ori pe zi, au fost comparabile cu cele obținute la adulți tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. Clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) a fost de aproximativ de 1,5-1,7 ori mai rapid la copiii cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții adulți, pentru ambele grupe de tratament.

Parametrii farmacocinetici ai ritonavir la starea de echilibru s-au evaluat la copii infectați cu HIV cu vârsta peste 2 ani, tratați cu doze cuprinse între 350 mg/m² până la 450 mg/m² de două ori pe zi. În acest studiu, concentrațiile ritonavir au fost de extrem de variabile și puțin mai mici decât cele obținute la adulții tratați cu 600 mg (aproximativ 330 mg/m²) de două ori pe zi. În grupurile de dozaj, clearance-ul ritonavir administrat pe cale orală (CL/F/m²) scade cu vârsta cu o valoare mediană de 9,0 l/oră și m² la copiii cu vârsta sub 3 luni, de 7,8 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 3 și 6 luni și de 4,4 l/oră și m² la copiii cu vârsta între 6 și 24 luni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la animale, au identificat drept principale organe țintă ficatul, retina, glanda tiroidă și rinichii. Modificările hepatice au implicat structuri hepatocelulare, biliare și fagocitare și au fost însoțite de creșteri ale enzimelor hepatice. Hiperplazia epiteliului pigmentar retinian (EPR) și degenerescența retiniană s-au observat în toate studiile cu ritonavir efectuate la rozătoare, dar nu s-au observat la câine. Dovezi histologice sugerează că aceste modificări retiniene pot fi secundare fosfolipidozei. Cu toate acestea, studiile clinice nu au evidențiat modificări oculare induse de ritonavir la om. Toate modificările tiroidiene au fost reversibile după întreruperea administrării ritonavir. Investigațiile clinice la om nu au evidențiat alterarea semnificativă a testelor funcției tiroidiene. La șobolan s-au observat modificări renale, incluzând degenerescență tubulară, inflamație cronică și proteinurie, care pot fi atribuite unei afecțiuni spontane specifice speciei. Mai mult, în studiile clinice nu s-au observat tulburări renale semnificative clinic.

Toxicitatea asupra dezvoltării observată la șobolan (moartea embrionului, scăderea greutatei fetale și întârzierea osificării și modificările viscerale, inclusiv întârzierea coborârii testiculelor) are loc în principal la doze toxice materne. Toxicitatea asupra dezvoltării la iepure (moartea embrionului, scăderea dimensiunilor puiului de iepure abia născut și scăderea greutatei fătului) are loc la doze toxice materne.

Într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând testul mutației reversibile bacteriene Ames folosind *S. typhimurium* și *E. coli*, testul limfomului la șoarece, al micronucleilor la șoarece și testele aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane, ritonavir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen.

Studiile de carcinogenitate de lungă durată, efectuate la șoarece și șobolan, au evidențiat potențialul tumorigen specific pentru aceste specii, care este însă considerat lipsit de relevanță pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat:

Copovidonă
Laureat de sorbitan
Hidrogenofosfat de calciu, anhidru
Siliciu coloidal anhidru
Stearil fumarat de sodiu

Film

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Hidroxipropil celuloză
Talc
Siliciu coloidal anhidru
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Norvir comprimate este ambalat în flacoane albe din polietilenă de înaltă densitate (PEID), închise cu capace din polipropilenă.

Pentru Norvir comprimate sunt disponibile trei mărimi de ambalaj:

- 1 flacon a 30 comprimate
- 1 flacon a 60 comprimate
- Ambalaj multiplu care conține 90 comprimate filmate (3 flacoane a 30 comprimate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/016/005-007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 august 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 august 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimat filmate și pulbere pentru suspensie orală

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

Numai pulbere pentru suspensie orală

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

NORVIR PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ - Cutie care conține 30 plicuri fiecare conținând 100 mg ritonavir

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norvir 100 mg pulbere pentru suspensie orală
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 plicuri cu pulbere pentru suspensie orală
Cutia conține de asemenea 1 cupă pentru amestecare și 2 seringi pentru administrarea orală a dozei.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/016/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Norvir 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**NORVIR PULBERE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ - Text Etichetă Plic****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Norvir 100 mg pulbere pentru suspensie orală
ritonavir
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL UNITĂȚII

100 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**NORVIR COMPRIMATE FILMATE - Cutie cu chenar albastru****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Norvir 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Norvir comprimate trebuie administrat cu alimentele.
Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Sistem de închide securizat pentru copii

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Norvir 100 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**NORVIR COMPRIMATE FILMATE - Text Etichetă Flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Norvir 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

NORVIR COMPRIMATE FILMATE - Ambalaj multiplu care conține 90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 comprimate filmate) cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norvir 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30 comprimate filmate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Norvir comprimate trebuie administrat cu alimente.
Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Sistem de închide securizat pentru copii

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de umezeală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/016/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Norvir 100 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**NORVIR COMPRIMATE FILMATE TEXT ETICHETĂ FLACON – 3 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Norvir 100 mg comprimate filmate
ritonavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/016/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Norvir 100 mg pulbere pentru suspensie orală ritonavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne ale bolii ca și dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce conține acest prospect:

1. Ce este Norvir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir
3. Cum să utilizați Norvir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Norvir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Norvir și pentru ce se utilizează

Norvir conține substanța activă ritonavir. Norvir este un inhibitor al proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV). Norvir este prescris pentru administrarea în asociere cu alte medicamente anti-HIV (antiretrovirale) pentru tratamentul infecției dumneavoastră cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va spune care este cea mai bună asociere de medicamente pentru dumneavoastră.

Norvir se utilizează la copii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți care sunt infectați cu HIV, virus care provoacă SIDA.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir

Nu utilizați Norvir

- dacă sunteți alergic la ritonavir sau la oricare dintre componentele Norvir (vezi punctul 6).
- dacă aveți boli hepatice severe.
- dacă luați în mod obișnuit următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent în tratamentul alergiilor - aceste medicamente fiind disponibile fără prescripție medicală);
 - amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, quinidină (utilizate pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii);
 - dihidroergotamină, ergotamină (utilizate pentru tratamentul migrenei);
 - ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru oprirea sângerărilor abundente care pot avea loc în timpul nașterii sau a avortului);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam sau midazolam forma de administrare orală (se înghite) (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să înlăturați anxietatea);
 - clozapină, pimozidă (utilizate în tratamentul schizofreniei);
 - quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);

- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- petidină, propoxifenă (utilizate pentru ameliorarea durerii);
- cisapridă (utilizat pentru ameliorarea anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- rifabutină (utilizat în prevenirea/tratamentul anumitor infecții); *
- voriconazol (utilizat în tratamentul infecțiilor fungice); *
- simvastatină, lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- neratinib (utilizat în tratamentul cancerului de sân);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosină (utilizat în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată);
- acid fusidic (utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene);
- sildenafil dacă suferiți de o afecțiune pulmonară numită hipertensiune arterială pulmonară care determină dificultate în respirație. Pacienții care nu au această afecțiune pot să utilizeze sildenafil pentru tratamentul impotenței sexuale (tulburare de erecție) sub supraveghere medicală (vezi punctul **Alte medicamente și Norvir**);
- avanafil sau vardenafil (utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile);
- colchicină (utilizat pentru tratamentul gutei) dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Norvir**);
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece poate opri Norvir să acționeze normal. Sunătoarea se întâlnește frecvent în medicamentele pe bază de plante pe care le puteți cumpăra fără prescripție.

*Medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți lua rifabutină și/sau voriconazol cu Norvir în doză de potențare (o doză mai mică), dar doza întreagă de Norvir nu trebuie utilizată concomitent cu aceste două medicamente.

Dacă luați în mod obișnuit oricare dintre aceste medicamente, cereți medicului dumneavoastră să le schimbe cu alte medicamente în timpul tratamentului cu Norvir.

Pentru a putea fi sigur când utilizați alte medicamente care necesită o grijă specială, citiți de asemenea lista medicamentelor menționată la punctul “Alte medicamente și Norvir”.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Norvir.

Informații importante

- Dacă Norvir se administrează în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție prospectele care sunt distribuite cu aceste medicamente. În aceste prospecte pot fi informații suplimentare privind situațiile în care utilizarea Norvir trebuie evitată. Dacă aveți întrebări suplimentare privind Norvir (ritonavir) sau celelalte medicamente prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Norvir nu vindecă infecția HIV sau SIDA.
- Persoanele care utilizează Norvir pot să se infecteze sau să se îmbolnăvească de alte afecțiuni asociate cu infecție HIV sau SIDA. De aceea este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timp ce utilizați Norvir.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut:

- **Boli hepatice** în trecut.
- **Hepatită cronică B sau C**; acestea sunt tratate cu asocieri de medicamente antiretrovirale, astfel sunteți expuși unui risc mai mare în apariția reacțiilor adverse grave și cu potențial amenințător de viață din cauza efectelor asupra ficatului. Sunt necesare teste sanguine regulate pentru a controla dacă funcția ficatului dumneavoastră este în limite normale.
- **Hemofilie**, deoarece s-a raportat accentuarea sângerărilor la pacienții cu hemofilie și care utilizează acest tip de medicamente (inhibitori de protează). Cauza nu este cunoscută. Puteți

avea nevoie de medicamente suplimentare pentru a opri sângerarea (factor VIII) în vederea controlării oricărei sângerări.

- **Tulburări de erecție**, deoarece medicamentele utilizate pentru tratamentul tulburărilor de erecție pot să determine hipotensiune arterială și erecție prelungită.
- **Diabet zaharat**, deoarece s-a raportat agravarea sau instalarea diabetului zaharat la unii pacienți care utilizează inhibitori de protează.
- **Afecțiuni ale rinichilor (renale)**, deoarece medicul dumneavoastră trebuie să verifice doza celorlalte medicamente pe care le utilizați (cum sunt inhibitorii de protează).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar:

- **Diaree sau vărsături** persistente, acestea putând duce la scăderea eficacității medicamentelor pe care le utilizați.
- **Senzație de rău (greață), vărsături** sau aveți **dureri de stomac**, deoarece acestea pot fi semne de inflamație a pancreasului (pancreatită). La unii pacienți care utilizează Norvir poate apărea afectarea gravă a pancreasului. Dacă aceste semne apar, spuneți cât se poate de repede medicului dumneavoastră.
- **Simptome de infecție**—informați imediat medicul dumneavoastră. La unii pacienți infectați cu HIV în stadiu avansat (SIDA) care apoi încep tratamentul anti-HIV pot apărea simptomele unei infecții pe care au avut-o anterior chiar și atunci când nu știu că au avut-o. Se crede că aceste simptome apar din cauza creșterii răspunsului imun al organismului, dând posibilitate organismului să lupte împotriva infecțiilor.
După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri surde și durere** (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și mers cu dificultate, spuneți medicului dumneavoastră, deoarece pot fi semnele unei afecțiuni care vă afectează oasele (osteonecroză). Unii pacienți care utilizează un număr mare de medicamente antiretrovirale pot face această boală.
- **Dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune**, în special în asociere cu tratamentul antiretroviral inclusiv inhibitorii de protează sau analogii nucleozidici. În rare cazuri aceste tulburări musculare sunt grave (vezi punctul 4. **Reacții adverse posibile**).
- **Amețeli, stare confuzională ușoară, leșin sau bătăi neregulate ale inimii**. La unii pacienți care utilizează Norvir pot să apară modificări pe electrocardiogramă (EKG). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o boală de inimă sau o tulburare de conducere la nivelul inimii.
- Dacă aveți alte nelămuriri privind starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cât de repede puteți cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Norvir nu se recomandă la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Alte medicamente și Norvir

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv medicamente pe care le puteți obține fără prescripție medicală. Nu puteți utiliza unele medicamente concomitent cu Norvir. Au fost enumerate mai devreme la pct. 2, "Nu utilizați Norvir". Alte medicamente care pot fi utilizate numai în anumite situații sunt descrise în continuare.

Următoarele atenționări sunt valabile atunci când Norvir se utilizează în doză întreagă. Totuși, aceste atenționări pot fi valabile și în cazul în care Norvir este utilizat în doză mai mică (potențator) concomitent cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate în continuare, deoarece trebuie avută o grijă deosebită.

- **Sildenafil sau tadalafil** pentru tratarea impotenței sexuale (tulburări ale erecției). S-ar putea să fie necesară reducerea dozei și/sau a frecvenței utilizării acestor medicamente pentru a evita hipotensiunea și erecția prelungită. Nu trebuie să utilizați Norvir împreună cu sildenafil dacă aveți hipertensiune arterială pulmonară (vezi și punctul 2. **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir**). Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.
- **Colchicină** (pentru tratamentul gutei) deoarece Norvir crește concentrațiile în sânge ale acestui medicament. Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului, nu trebuie să luați Norvir concomitent cu colchicină (vezi, de asemenea, punctul anterior **“Nu utilizați Norvir”**).
- **Digoxină** (medicament pentru inimă). Medicul dumneavoastră trebuie să ajusteze doza de digoxină și trebuie să vă monitorizeze dacă luați digoxină concomitent cu Norvir în vederea evitării tulburărilor cardiace.
- **Contraceptive hormonale** care conțin etinilestradiol deoarece Norvir reduce eficacitatea acestor medicamente. Se recomandă în locul acestora, utilizarea unui prezervativ sau a unei alte metode contraceptive ne-hormonale. Puteți avea sângerări uterine neregulate dacă utilizați contraceptive hormonale împreună cu Norvir.
- **Atorvastatină sau rosuvastatină** (pentru colesterol crescut) deoarece Norvir crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați oricare dintre aceste medicamente care scad colesterolul în asociere cu Norvir (vezi de asemenea **“Nu utilizați Norvir”**).
- **Corticosteroizi** (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, prednisolon, triamcinolon) deoarece Norvir crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente ceea ce duce la apariția sindromului Cushing (fața devine rotundă) și reduce secreția de cortizol. Medicul dumneavoastră poate să reducă doza de steroizi sau să monitorizeze mai atent apariția reacțiilor adverse.
- **Trazodonă** (un medicament pentru depresie) deoarece atunci când se utilizează Norvir, pot să apară efecte nedorite cum sunt greață, amețală, scăderea tensiunii arteriale și leșin.
- **Rifampicină și saquinavir** (utilizate pentru tuberculoză și respectiv HIV) deoarece atunci când se utilizează împreună cu Norvir pot apărea tulburări hepatice grave.
- **Bosentan, riociguat** (utilizat pentru hipertensiune arterială pulmonară) deoarece Norvir poate să crească concentrația în sânge a acestui medicament.

Există alte medicamente care nu se pot asocia cu Norvir din cauză că efectele lor pot scădea sau crește dacă se administrează asociat. În unele cazuri, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze unele teste, să modifice doza sau să vă monitorizeze periodic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament cu prescripție sau care nu necesită prescripție medicală, inclusiv preparate din plante, dar este important să le menționați în special pe acestea:

- amfetamină sau derivați de amfetamină;
- antibiotice (de exemplu, eritromicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristină, vinblastină);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarină);
- antidepresive (de exemplu amitriptilină, desipramină, fluoxetină, imipramină, nefazodonă, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminice (de exemplu loratadină, fexofenadină);
- medicamente antiretrovirale inclusiv inhibitori de protează HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (delavirdină, efavirenz, nevirapină) și altele (didanozină, maraviroc, raltegravir, zidovudină);

- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquiline și delamanid);
- medicament antiviral utilizat în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir și simeprevir);
- medicamente pentru tratamentul anxietății, buspironă;
- medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, teofilină, salmeterol;
- atovachionă, un medicament utilizat în tratamentul unui anumit tip de pneumonie și al malariei;
- buprenorfină, un medicament utilizat în tratamentul durerilor cronice;
- bupropionă, un medicament utilizat pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat;
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, divalproex, lamotrigină, fenitoină);
- medicamente pentru inimă (de exemplu disopiramidă, mexiletină și antagoniști ai canalului de calciu, cum sunt amlodipină, diltiazem și nifedipină);
- medicamente pentru sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- morfină și medicamente de tip morfinic utilizate în tratamentul durerilor severe (de exemplu metadonă, fentanil);
- medicamente pentru somn (de exemplu alprazolam, zolpidem) și de asemenea midazolam administrat prin injecție;
- tranchilizante (de exemplu haloperidol, risperidonă, tioridazină);
- colchicină, un tratament pentru gută.

Unele medicamente nu pot fi utilizate deloc împreună cu Norvir. Acestea au fost enumerate înainte la punctul 2. **“Nu utilizați Norvir”**.

Utilizarea Norvir împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3.

Sarcină și alăptare

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există multe date în ceea ce privește utilizarea ritonavirului (substanța activă din Norvir) în timpul sarcinii. În general, la gravide s-a administrat ritonavir în doză redusă (potențator) împreună cu alți inhibitori de protează, după primele trei luni de sarcină. Se pare că Norvir nu crește frecvența de apariție a malformațiilor la naștere comparativ cu frecvența malformațiilor la naștere la nivelul populației generale.

Nu este recomandată alăptarea de către femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV poate trece la copil prin intermediul laptelui.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Norvir poate cauza amețeli. Dacă aveți aceste simptome, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Norvir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur trebuie să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Luați acest medicament zilnic, o dată sau de două ori pe zi cu alimentele.

Pentru doze multiplu exact de 100 mg (100, 200, 300, 400, 500, sau 600 mg) se toarnă întregul conținut al fiecărui plic pe alimente moi (piure de mere sau budincă de vanilie) sau se amestecă cu o cantitate mică de lichid (apă, lapte cu ciocolată sau lapte praf pentru sugari) și se utilizează întreaga cantitate.

Pentru doze mai mici de 100 mg sau doze care nu sunt multiplu de 100 mg, conținutul întregului plic trebuie să fie amestecat cu un lichid și apoi dozat corespunzător ca volum în ml așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, utilizând seringă pentru administrare orală.

Pentru administrare cu ajutorul unui tub de alimentare urmați instrucțiunile de la punctul “Cum să iau corect doza de Norvir pulbere pentru suspensie orală amestecată cu lichide?” **Utilizați apă pentru a amesteca medicamentul** și pentru administrarea medicamentului urmați instrucțiunile de utilizare pentru tubul de alimentare.

Dozele de Norvir recomandate sunt:

- dacă Norvir este utilizat pentru a potența efectul altor medicamente anti-HIV, doza obișnuită pentru adulți este de 1 sau 2 plicuri o dată sau de două ori pe zi. Pentru recomandări amănunțite privind doza, inclusiv doza pentru copii, citiți prospectele medicamentelor anti-HIV care se administrează în asociere cu Norvir.
- dacă medicul vă prescrie doza întreagă, adulții pot să înceapă tratamentul cu doza de 3 plicuri dimineața și 3 plicuri peste 12 ore, apoi doza trebuie crescută treptat, într-o perioadă de până la 14 zile, până la doza totală de 6 plicuri de două ori pe zi. Copiii (cu vârsta cuprinsă între 2–12 ani) încep tratamentul cu o doză mai mică decât aceasta și continuă cu doze până la doza maximă permisă pentru greutatea lor.

Medicul dumneavoastră vă va recomanda doza care trebuie utilizată.

Trebuie să utilizați Norvir în fiecare zi, pentru a putea controla infecția HIV, indiferent cât de bine vă simțiți. Dacă o reacție adversă vă împiedică să luați Norvir așa cum vi s-a recomandat, anunțați imediat medicul. În timpul episoadelor de diaree, medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie de monitorizare suplimentară.

Păstrați întotdeauna suficient Norvir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. Când călătoriți sau trebuie să stați în spital, asigurați-vă că aveți suficient Norvir să vă ajungă până vă aprovizionați din nou.

Norvir pulbere pentru suspensie orală are un gust persistent. Poate fi util pentru dispariția acestui gust dacă imediat după ce luați medicamentul, să consumați unt de arahide, cremă de ciocolată cu alune sau sirop de coacaze negre.

Preparați numai o doză o dată, utilizând numărul corect de plicuri. Când amestecați pulberea cu alimente sau lichide, asigurați-vă că luați doza completă în decurs de 2 ore. Nu amestecați Norvir cu altceva fără să discutați înainte cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Cum îmi iau doza corectă de Norvir pulbere pentru suspensie orală amestecată cu alimente (plic întreg)?

Urmați instrucțiunile de mai jos:

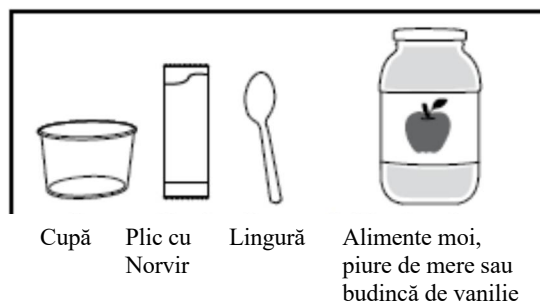


Figura 1

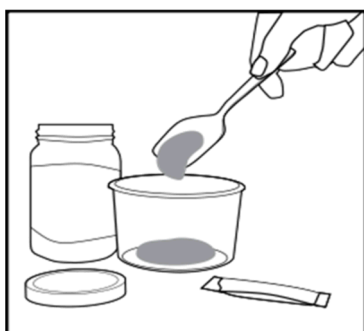


Figura 2

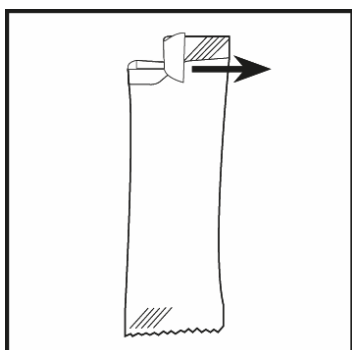


Figura 3

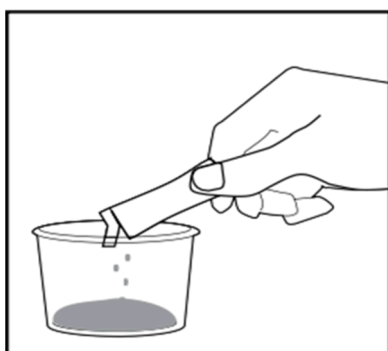


Figura 4

Pasul 1. Înainte de a prepara amestecul pentru doza de Norvir, asigurați-vă că aveți la îndemână următoarele lucruri: (vezi Figura 1).

Pasul 2. Verificați prescripția pentru numărul de plicuri pe care trebuie să-l utilizați sau întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Pasul 3. Înainte de a utiliza prima dată cupa pentru amestecare, spălați cupa cu apă caldă și detergent de vase. Clătiți și lăsați să se usuce la aer.

Pasul 4. Puneți într-o cupă o cantitate mică de alimente moi (piure de mere sau budincă de vanilie) (vezi Figura 2).

Pasul 5. Rupeți plicul ca să-l deschideți (vezi Figura 3).

Pasul 6. Turnați ÎNTREGUL conținut al plicului pe alimente (vezi Figura 4).

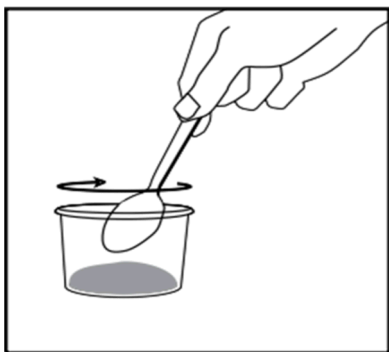


Figura 5

Pasul 7. Amestecați bine (vezi Figura 5).

Pasul 8. Dați amestecul pacientului.

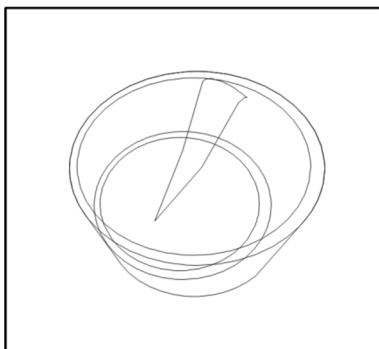


Figura 6

Pasul 9. ÎNTREGUL amestec trebuie utilizat (vezi Figura 6). Dacă rămân **resturi de pulbere**, adăugați mai multe linguri de alimente și dați pacientului. *Utilizați în decurs de 2 ore.*

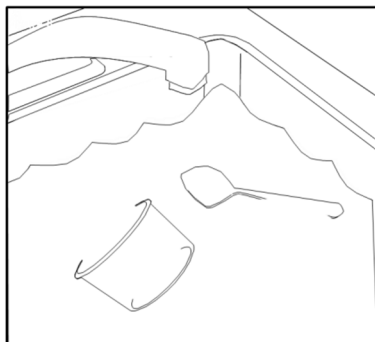


Figura 7

Pasul 10. Aruncați plicul gol la gunoi. Spălați și uscați zona de preparare. Spălați imediat lingura și cupa cu apă caldă și detergent de vase (vezi Figura 7). Clătiți și lăsați să se usuce la aer.

Cum să iau doza corectă de Norvir pulbere pentru suspensie orală amestecată cu un lichid?

Urmați instrucțiunile de mai jos:



Pahar cu apă potabilă, lapte din lapte praf pentru sugari sau lapte cu ciocolată



Seringă a 10 ml



Plic(uri) cu Norvir 100 mg pulbere orală



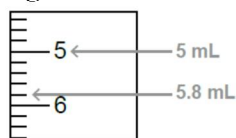
Cupă pentru amestecare, cu capac

De ce am nevoie

Înainte să amestecați doza de Norvir, luați lucrurile arătate în Figura 1.

Este posibil să aveți nevoie pentru fiecare doză de mai mult de un plic. Verificați instrucțiunile privind prescripția de pe cutie sau dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă aveți nevoie de mai mult de un plic, repetați toate etapele pentru fiecare plic.

Figura 1



Utilizarea seringii

Înainte de a utiliza prima dată seringă pentru administrare, spălați seringă cu apă caldă și detergent de vase. Clătiți și lăsați să se usuce la aer.

Citirea scalei

- Fiecare mililitru (ml) este marcat cu un număr și o linie mare.
- Fiecare 0,2 ml este marcat cu o linie mică între numere.

Verificați seringă înainte de fiecare utilizare

Veți avea nevoie să utilizați o seringă nouă dacă:

- nu puteți să curățați seringă
- nu puteți să citiți scala
- nu puteți să deplasați pistonul
- seringa este deteriorată sau curge.



Figura 2

Pasul 1. Umpleți seringă

- Împingeți pistonul complet în seringă.
- Puneți vârful seringii în lichid.
- Trageți încet pistonul înapoi până la semnul de 10 ml, marcat pe seringă (vezi Figura 2).

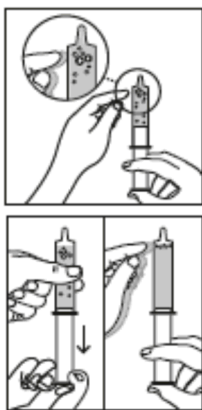


Figura 3

Pasul 2. Deplasați bulele de aer la vârful seringii

- Țineți seringă cu vârful în sus.
- Loviți ușor seringă cu cealaltă mână. Acest lucru va deplasa bulele de aer la vârful.
- Trageți pistonul în jos. Fiți atent să nu trageți pistonul afară.
- Loviți ușor din nou seringă. Acest lucru va ajuta să împrăștiți bulele de aer și să fiți sigur că sunt toate la vârful (vezi Figura 3).

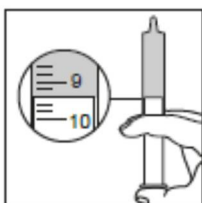


Figura 4

Pasul 3. Măsurarea cantității de lichid

- Țineți seringă cu vârful în sus.
- Împingeți ușor pistonul în sus până când vârful pistonului este la 9,4 ml – acest lucru va îndepărta bulele de aer din seringă (vezi Figura 4).

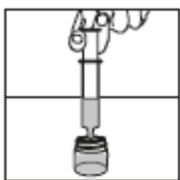


Figura 5

Pasul 4. Goliți seringă

- Împingeți ușor pistonul ca să goliți lichidul din seringă într-o o cupă pentru amestecare (vezi Figura 5).



Figura 6

Pasul 5. Turnați pulberea în ceașcă

- Rupeți plicul ca să-l deschideți.
- Turnați toată pulberea într-o cupă pentru amestecare.
- Verificați dacă plicul este gol.

Fiți atent să nu vărsați pulberea în afara cupei de amestecare (vezi Figura 6).

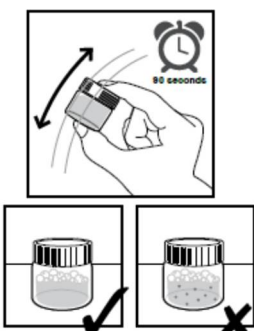


Figura 7

Pasul 6. Amestecați pulberea cu lichidul

- Înșurubați strâns capacul și continuați să amestecați agitând bine timp de cel puțin 90 secunde până când toate fragmentele de pulbere au dispărut.
- Verificați fragmentele de pulbere. Dacă există încă fragmente de pulbere, continuați să agitați cupa până când toate fragmentele au dispărut.
- Este posibil ca lichidul să fie tulbure – acest lucru este în regulă.
- Lăsați lichidul să stea timp de 10 minute și cele mai multe bule de aer vor dispărea.
- Puteți vedea unele bule mici în partea de sus a lichidului - acest lucru este, de asemenea, în regulă (vezi Figura 7).

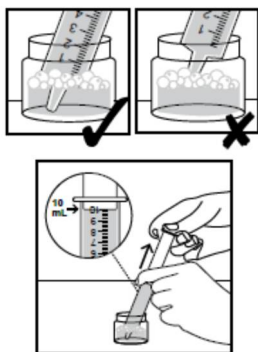


Figura 8

Pasul 7. Umpleți seringă

- Împingeți complet pistonul în seringă.
- Puneți vârful seringii la baza cupei de amestecare.
- Trageți încet pistonul înapoi la semnul de 10 ml – încercați să nu trageți bule de aer în seringă (vezi Figura 8).

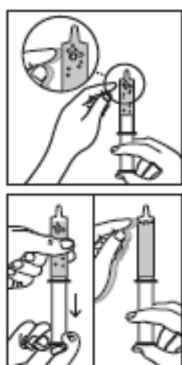


Figura 9

Pasul 8. Înlăturați bulele de aer

- Țineți seringă cu vârful în sus.
- Loviți ușor seringă cu cealaltă mână. Acest lucru va deplasa bulele de aer spre vârful.
- Trageți pistonul în jos. Fiți atenți să nu trageți pistonul afară.
- Loviți ușor seringă din nou ca să împrăștiți bulele, astfel vor fi toate la vârful (vezi Figura 9).
- Împingeți ușor pistonul până când veți vedea o cantitate mică de lichid la vârful seringii.
- Dacă este o bulă mare de aer, goliți lichidul din seringă în cupa de amestecare și începeți din nou cu pasul 7.



Figura 10

Pasul 9. Măsurarea dozei

- Verificați informațiile privind prescripția de pe cutie pentru doză în ml. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.
- Puneți seringă în cupa de amestecare și împingeți ușor pistonul până la doză corectă în ml (vezi Figura 10).
- Dacă împingeți prea mult lichid începeți din nou cu pasul 7. Fiți atent să nu vărsați lichidul în afara cupei de amestecare.

Pasul 10. Dați medicamentul pacientului

- Plasați vârful seringii în interiorul obrazului pacientului.
- Împingeți ușor pistonul astfel încât să administrați doza întreagă (vezi Figura 11).
- Dați pacientului doză completă în decurs de 2 ore de la deschiderea plicului.

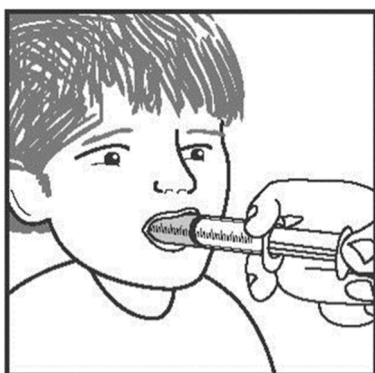


Figura 11

Pasul 11. (Dacă este necesar)

Dacă aveți nevoie să utilizați mai mult de un plic, repetați procesul de la început.

Pasul 12. După ce ați terminat

- a. Puneți într-un sac de gunoi plicul gol și orice medicament rămas în cupa de amestecare.
- b. Scoateți pistonul din seringă.
- c. Spălați manual seringă, pistonul și cupa de amestecare și lăsați-le în apă caldă și detergent pentru vase. Clătiți cu apă și lăsați să se usuce la aer. Nu spălați aceste lucruri la mașina de spălat vase.
- d. Spălați și uscați zona utilizată pentru amestecarea medicamentului.

Dacă utilizați mai mult Norvir decât trebuie

Dacă luați mai mult Norvir decât trebuie, puteți avea senzația de amorteală, furnicături sau “înțepături de ace”. Dacă vă dați seama că ați luat mai mult Norvir decât ar fi trebuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital, la serviciul de urgență.

Dacă uitați să utilizați Norvir

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza uitată cât se poate de repede. Dacă se apropie timpul pentru doza următoare, luați-o pe aceasta. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu mai utilizați Norvir

Chiar dacă vă simțiți bine, nu întrerupeți tratamentul cu Norvir fără să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă folosiți Norvir așa cum v-a fost recomandat, aveți cea mai mare șansă să întârziati dezvoltarea rezistenței la medicament.

4. Reacții adverse posibile

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Ca toate medicamentele, Norvir poate determina reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. De asemenea, reacțiile adverse ale Norvir, atunci când acesta se utilizează concomitent cu alte medicamente antiretrovirale, sunt în funcție de celelalte medicamente asociate. De aceea, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție capitolul privind reacțiile adverse din Prospectul acestor medicamente.

Foarte frecvente: se pot întâlni la mai mult de 1 persoană din 10

- durere în partea superioară sau inferioară a stomacului
- vărsături
- diaree (poate fi severă)
- senzație de rău (greață)
- înroșire a feței, senzație de căldură
- senzație de furnicături și amorteală la nivelul mâinilor, picioarelor sau în jurul buzelor și gurii
- senzație de slăbiciune/oboseală
- gust neplăcut în gură

- dureri de cap
- amețeli
- durere în gât
- tuse
- stomac deranjat sau indigestie
- afecțiuni ale nervilor care pot determina slăbiciune și durere
- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele
- durere articulară și de spate

Frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 10

- reacții alergice inclusiv erupții pe piele (pot fi roșii, în relief, cu mâncărimi), umflături severe ale pielii sau altor țesuturi
- imposibilitatea de a dormi (insomnie);
- anxietate
- creștere a colesterolului
- creștere a trigliceridelor
- gută
- sângerare la nivelul stomacului
- inflamație a ficatului și colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor
- urinări frecvente
- reducere a funcției rinichilor
- convulsii (crize)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- sete (deshidratare)
- menstruații neobișnuit de abundente
- vânturi (flatulență)
- pierderea poftei de mâncare
- ulcerații la nivelul gurii
- dureri musculare (durere), sensibilitate sau slăbiciune
- febră
- scădere în greutate
- rezultatele testelor de laborator: modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (cum sunt biochimia și numărul celulelor din sânge)
- confuzie
- dificultate în acordarea atenției
- leșin
- vedere încețoșată
- transpirații ale mâinilor și picioarelor
- tensiune a sângelui crescută
- tensiune a sângelui scăzută și senzație de leșin după ridicarea în picioare
- răceală a mâinilor și picioarelor
- acnee

Mai puțin frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 100

- atac de cord
- diabet zaharat
- insuficiență renală

Rare: se pot întâlni până la 1 persoană din 1000

- reacții severe la nivelul pielii, inclusiv pustule sau care pun viața în pericol (sindrom Stevens Johnson, necroliză toxică epidermică)
- reacții alergice grave (anafilaxie)
- creșterea concentrației zahărului din sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți rău (greață), vărsați sau aveți dureri de stomac, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți rigiditate articulară, disconfort și dureri (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umerilor) și dificultăți la mers, deoarece acestea pot fi semne de apariție a osteonecrozei. Vezi de asemenea pct. 2, **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir.**

La pacienții cu hemofilie de tip A și B s-a raportat o incidență crescută a hemoragiilor în timpul acestui tratament sau al tratamentului cu alți inhibitori de protează. Dacă vi se întâmplă acest lucru, cereți imediat sfatul medicului dumneavoastră.

La pacienții cărora li s-a administrat Norvir, s-au raportat teste funcționale hepatice alterate, hepatită (inflamația ficatului) și rareori icter. Alți pacienți au prezentat alte afecțiuni sau au utilizat alte medicamente. La pacienții care utilizează Norvir și au afecțiuni hepatice sau hepatită preexistente, se poate agrava boala hepatică.

S-au raportat dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special atunci când s-a asociat terapiei antiretrovirale care include inhibitori de protează și analogi nucleozidici, medicamente care scad colesterolul din sânge. Rareori aceste tulburări musculare au fost grave (rabdomioliză). În cazul în care durerile, sensibilitatea, slăbiciunea sau crampele musculare apar pe neașteptate și devin permanente, opriți utilizarea medicamentului, contactați cât se poate de repede medicul dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital la serviciul de urgențe.

Informați cât se poate de repede medicul dumneavoastră dacă, după ce ați luat Norvir, aveți orice simptom care sugerează o reacție alergică cum ar fi erupții cutanate, urticarie sau dificultăți în respirație.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul, serviciul de urgențe sau dacă este urgent, cereți imediat ajutor medical.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acesta includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicamentului.

5. Cum se păstrează Norvir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Norvir pulbere pentru suspensie orală după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Norvir pulbere pentru suspensie orală trebuie păstrat la temperaturi sub 30°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pulberea nu este bej/galbenă pal până la galbenă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații suplimentare

Ce conține Norvir

- Substanța activă este ritonavir. Un plic conține ritonavir 100 mg.
- Alte componente sunt copovidonă, laurat de sorbitan, siliciu coloidal anhidru.

Cum arată Norvir și conținutul ambalajului

Norvir pulbere pentru suspensie orală este disponibil în plicuri individuale care conțin 100 mg ritonavir. Sunt ambalate într-o cutie 30 plicuri împreună cu 1 cupă pentru amestecare și 2 seringi pentru dozare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Norvir este prezent și sub formă de comprimate filmate care conțin ritonavir 100 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

AbbVie Deutschland GmbH & CO. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.emea.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Norvir 100 mg comprimate filmate ritonavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne ale bolii ca și dumneavoastră.
- Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice reacție adversă nemenționată în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce conține acest prospect:

1. Ce este Norvir și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir
3. Cum să utilizați Norvir
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Norvir
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Norvir și pentru ce se utilizează

Norvir conține substanța activă ritonavir. Norvir este un inhibitor al proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV). Norvir este prescris pentru administrarea în asociere cu alte medicamente anti-HIV (antiretrovirale) pentru tratamentul infecției dumneavoastră cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va spune care este cea mai bună asociere de medicamente pentru dumneavoastră.

Norvir se utilizează la copii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți care sunt infectați cu HIV, virus care provoacă SIDA.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir

Nu utilizați Norvir

- dacă sunteți alergic la ritonavir sau la oricare dintre componentele Norvir (vezi punctul 6).
- dacă aveți boli hepatice severe.
- dacă luați în mod obișnuit următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent în tratamentul alergiilor - aceste medicamente fiind disponibile fără prescripție medicală);
 - amiodaronă, bepridil, dronedaronă, encainidă, flecainidă, propafenonă, quinidină (utilizate pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii);
 - dihidroergotamină, ergotamină (utilizate pentru tratamentul migrenei);
 - ergonovină, metilergonovină (utilizate pentru oprirea sângerărilor abundente care pot avea loc în timpul nașterii sau a avortului);
 - clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam sau midazolam forma de administrare orală (se înghite) (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să înlăturați anxietatea);
 - clozapină, pimozidă (utilizate în tratamentul schizofreniei);
 - quetiapină (utilizat pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);

- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- petidină, propoxifenă (utilizate pentru ameliorarea durerii);
- cisapridă (utilizat pentru ameliorarea anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- rifabutină (utilizat în prevenirea/tratamentul anumitor infecții); *
- voriconazol (utilizat în tratamentul infecțiilor fungice); *
- simvastatină, lovastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- neratinib (utilizat în tratamentul cancerului de sân);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosină (utilizat în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată);
- acid fusidic (utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene);
- sildenafil dacă suferiți de o afecțiune pulmonară numită hipertensiune arterială pulmonară care determină dificultate în respirație. Pacienții care nu au această afecțiune pot să utilizeze sildenafil pentru tratamentul impotenței sexuale (tulburare de erecție) sub supraveghere medicală (vezi punctul **Alte medicamente și Norvir**);
- avanafil sau vardenafil (utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile);
- colchicină (utilizat pentru tratamentul gutei) dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Norvir**);
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece poate opri Norvir să acționeze normal. Sunătoarea se întâlnește frecvent în medicamentele pe bază de plante pe care le puteți cumpăra fără prescripție.

*Medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți lua rifabutină și/sau voriconazol cu Norvir în doză de potențare (o doză mai mică), dar doza întreagă de Norvir nu trebuie utilizată concomitent cu aceste două medicamente.

Dacă luați în mod obișnuit oricare dintre aceste medicamente, cereți medicului dumneavoastră să le schimbe cu alte medicamente în timpul tratamentului cu Norvir.

Pentru a putea fi sigur când utilizați alte medicamente care necesită o grijă specială, citiți de asemenea lista medicamentelor menționată la punctul “Alte medicamente și Norvir”.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Norvir.

Informații importante

- Dacă Norvir se administrează în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție prospectele care sunt distribuite cu aceste medicamente. În aceste prospecte pot fi informații suplimentare privind situațiile în care utilizarea Norvir trebuie evitată. Dacă aveți întrebări suplimentare privind Norvir (ritonavir) sau celelalte medicamente prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Norvir nu vindecă infecția HIV sau SIDA.
- Persoanele care utilizează Norvir pot să se infecteze sau să se îmbolnăvească de alte afecțiuni asociate cu infecția HIV sau SIDA. De aceea este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timp ce utilizați Norvir.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut:

- **Boli hepatice** în trecut.
- **Hepatită cronică B sau C**; acestea sunt tratate cu asocieri de medicamente antiretrovirale, astfel sunteți expuși unui risc mai mare în apariția reacțiilor adverse grave și cu potențial amenințător de viață din cauza efectelor asupra ficatului. Sunt necesare teste sanguine regulate pentru a controla dacă funcția ficatului dumneavoastră este în limite normale.
- **Hemofilie**, deoarece s-a raportat accentuarea sângerărilor la pacienții cu hemofilie și care utilizează acest tip de medicamente (inhibitori de protează). Cauza nu este cunoscută. Puteți

avea nevoie de medicamente suplimentare pentru a opri sângerarea (factor VIII) în vederea controlării oricărei sângerări.

- **Tulburări de erecție**, deoarece medicamentele utilizate pentru tratamentul tulburărilor de erecție pot să determine hipotensiune arterială și erecție prelungită.
- **Diabet zaharat**, deoarece s-a raportat agravarea sau instalarea diabetului zaharat la unii pacienți care utilizează inhibitori de protează.
- **Afecțiuni ale rinichilor (renale)**, deoarece medicul dumneavoastră trebuie să verifice doza celorlalte medicamente pe care le utilizați (cum sunt inhibitorii de protează).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă apar:

- **Diaree sau vărsături** persistente, acestea putând duce la scăderea eficacității medicamentelor pe care le utilizați.
- **Senzație de rău (greață), vărsături** sau aveți **dureri de stomac**, deoarece acestea pot fi semne de inflamație a pancreasului (pancreatită). La unii pacienți care utilizează Norvir poate apărea afectarea gravă a pancreasului. Dacă aceste semne apar, spuneți cât se poate de repede medicului dumneavoastră.
- **Simptome de infecție**—informați imediat medicul dumneavoastră. La unii pacienți infectați cu HIV în stadiu avansat (SIDA) care apoi încep tratamentul anti-HIV pot apărea simptomele unei infecții pe care au avut-o anterior chiar și atunci când nu știu că au avut-o. Se crede că aceste simptome apar din cauza creșterii răspunsului imun al organismului, dând posibilitate organismului să lupte împotriva infecțiilor.
După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri surde și durere** (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului) și mers cu dificultate, spuneți medicului dumneavoastră, deoarece pot fi semnele unei afecțiuni care vă afectează oasele (osteonecroză). Unii pacienți care utilizează un număr mare de medicamente antiretrovirale pot face această boală.
- **Dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune**, în special în asociere cu tratamentul antiretroviral inclusiv inhibitorii de protează sau analogii nucleozidici. În rare cazuri aceste tulburări musculare sunt grave (vezi punctul 4. **Reacții adverse posibile**).
- **Amețeli, stare confuzională ușoară, leșin sau bătăi neregulate ale inimii**. La unii pacienți care utilizează Norvir pot să apară modificări pe electrocardiogramă (EKG). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o boală de inimă sau o tulburare de conducere la nivelul inimii.
- Dacă aveți alte nelămuriri privind starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cât de repede puteți cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Norvir nu se recomandă la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Alte medicamente și Norvir

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv medicamente pe care le puteți obține fără prescripție medicală. Nu puteți utiliza unele medicamente concomitent cu Norvir. Au fost enumerate mai devreme la pct. 2, "Nu utilizați Norvir". Alte medicamente care pot fi utilizate numai în anumite situații sunt descrise în continuare.

Următoarele atenționări sunt valabile atunci când Norvir se utilizează în doză întreagă. Totuși, aceste atenționări pot fi valabile și în cazul în care Norvir este utilizat în doză mai mică (potențator) concomitent cu alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate în continuare, deoarece trebuie avută o grijă deosebită.

- **Sildenafil sau tadalafil** pentru tratarea impotenței sexuale (tulburări ale erecției). S-ar putea să fie necesară reducerea dozei și/sau a frecvenței utilizării acestor medicamente pentru a evita hipotensiunea și erecția prelungită. Nu trebuie să utilizați Norvir împreună cu sildenafil dacă aveți hipertensiune arterială pulmonară (vezi punctul 2. **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir**). Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați tadalafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.
- **Colchicină** (pentru tratamentul gutei) deoarece Norvir crește concentrațiile în sânge ale acestui medicament. Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor și/sau ale ficatului, nu trebuie să luați Norvir concomitent cu colchicină (vezi, de asemenea, punctul anterior **“Nu utilizați Norvir”**).
- **Digoxină** (medicament pentru inimă). Medicul dumneavoastră trebuie să ajusteze doza de digoxină și trebuie să vă monitorizeze dacă luați digoxină concomitent cu Norvir în vederea evitării tulburărilor cardiace.
- **Contraceptive hormonale** care conțin etinilestradiol deoarece Norvir reduce eficacitatea acestor medicamente. Se recomandă în locul acestora, utilizarea unui prezervativ sau a unei alte metode contraceptive ne-hormonale. Puteți avea sângerări uterine neregulate dacă utilizați contraceptive hormonale împreună cu Norvir.
- **Atorvastatină sau rosuvastatină** (pentru colesterol crescut) deoarece Norvir crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră înainte să luați oricare dintre aceste medicamente care scad colesterolul în asociere cu Norvir (vezi de asemenea **“Nu utilizați Norvir”**).
- **Corticosteroizi** (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, prednisolon, triamcinolon) deoarece Norvir crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente, ceea ce duce la apariția sindromului Cushing (fața devine rotundă) și reduce secreția de cortizol. Medicul dumneavoastră poate să reducă doza de steroizi sau să monitorizeze mai atent apariția reacțiilor adverse.
- **Trazodonă** (un medicament pentru depresie) deoarece pot apărea efecte nedorite cum sunt greață, amețală, scăderea tensiunii arteriale și leșin.
- **Rifampicină și saquinavir** (utilizate pentru tuberculoză și respectiv HIV) deoarece atunci când se utilizează împreună cu Norvir pot apărea tulburări hepatice grave.
- **Bosentan, riociguat** (utilizat pentru hipertensiune arterială pulmonară) deoarece Norvir poate să crească concentrația în sânge a acestui medicament.

Există alte medicamente care nu se pot asocia cu Norvir din cauză că efectele lor pot scădea sau crește dacă se administrează asociat. În unele cazuri, medicul dumneavoastră trebuie să efectueze unele teste, să modifice doza sau să vă monitorizeze periodic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicament cu prescripție sau care nu necesită prescripție medicală, inclusiv preparate din plante, dar este important să le menționați în special pe acestea:

- amfetamină sau derivați de amfetamină;
- antibiotice (de exemplu, eritromicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristină, vinblastină);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar, warfarină);
- antidepresive (de exemplu amitriptilină, desipramină, fluoxetină, imipramină, nefazodonă, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- antihistaminice (de exemplu loratadină, fexofenadină);

- medicamente antiretrovirale inclusiv inhibitori de protează HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) (delavirdină, efavirenz, nevirapină) și altele (didanozină, maraviroc, raltegravir, zidovudină);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquiline și delamanid);
- medicament antiviral utilizat în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir și simeprevir);
- medicamente pentru tratamentul anxietății, buspironă;
- medicamente pentru tratamentul astmului bronșic, teofilină, salmeterol;
- atovachionă, un medicament utilizat în tratamentul unui anumit tip de pneumonie și al malariei;
- buprenorfină, un medicament utilizat în tratamentul durerilor cronice;
- bupropionă, un medicament utilizat pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat;
- medicamente pentru tratamentul epilepsiei (de exemplu carbamazepină, divalproex, lamotrigină, fenitoină);
- medicamente pentru inimă (de exemplu disopiramidă, mexiletină și antagoniști ai canalului de calciu, cum sunt amlodipină, diltiazem și nifedipină);
- medicamente pentru sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, everolimus);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- morfină și medicamente de tip morfonic utilizate în tratamentul durerilor severe (de exemplu metadonă, fentanil);
- medicamente pentru somn (de exemplu alprazolam, zolpidem) și de asemenea midazolam administrat prin injecție;
- tranchilizante (de exemplu haloperidol, risperidonă, tioridazină);
- colchicină, un tratament pentru gută.

Unele medicamente nu pot fi utilizate deloc împreună cu Norvir. Acestea au fost enumerate înainte la punctul 2. “Nu utilizați Norvir”.

Utilizarea Norvir împreună cu alimente și băuturi

Norvir comprimate se administrează cu alimentele.

Sarcină și alăptare

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există multe date în ceea ce privește utilizarea ritonavirului (substanța activă din Norvir) în timpul sarcinii. În general, la gravide s-a administrat ritonavir în doză redusă (potențator) împreună cu alți inhibitori de protează, după primele trei luni de sarcină. Se pare că Norvir nu crește frecvența de apariție a malformațiilor la naștere comparativ cu frecvența malformațiilor la naștere la nivelul populației generale.

Nu este recomandată alăptarea de către femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV poate trece la copil prin intermediul laptelui.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Norvir poate cauza amețeli. Dacă aveți aceste simptome, nu conduceți și nu folosiți utilaje.

Norvir conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Norvir

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Dacă nu sunteți sigur, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Luați acest medicament zilnic, o dată sau de două ori pe zi cu alimentele.

Este important de știut, comprimatele de Norvir trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Dozele de Norvir recomandate sunt:

- dacă Norvir este utilizat pentru a potența efectul altor medicamente anti-HIV, doza obișnuită pentru adulți este de 1–2 comprimate o dată sau de două ori pe zi. Pentru recomandări amănunțite privind doza, inclusiv doza pentru copii, citiți prospectele medicamentelor anti-HIV care se administrează în asociere cu Norvir.
- dacă medicul vă prescrie doza întreagă, adulții pot să înceapă tratamentul cu doza de 3 comprimate dimineața și 3 comprimate peste 12 ore, apoi doza trebuie crescută treptat, într-o perioadă de până la 14 zile, până la doza totală de 6 comprimate de două ori pe zi (doza totală 1200 mg pe zi). Copiii (cu vârsta cuprinsă între 2–12 ani) încep tratamentul cu o doză mai mică decât aceasta și continuă cu doze până la doza maximă permisă pentru greutatea lor.

Medicul dumneavoastră vă recomandă doza care trebuie utilizată.

Trebuie să utilizați Norvir în fiecare zi, pentru a putea controla infecția HIV, indiferent cât de bine vă simțiți. Dacă o reacție adversă vă împiedică să luați Norvir așa cum vi s-a recomandat, anunțați imediat medicul. În timpul episoadelor de diaree, medicul dumneavoastră va decide dacă este nevoie de monitorizare suplimentară.

Păstrați întotdeauna suficient Norvir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. Când călătoriți sau trebuie să stați în spital, asigurați-vă că aveți suficient Norvir să vă ajungă până vă aprovizionați din nou.

Dacă utilizați mai mult Norvir decât trebuie

Dacă luați mai mult Norvir decât trebuie, puteți avea senzația de amorțeală, furnicături sau “înțepături de ace”. Dacă vă dați seama că ați luat mai mult Norvir decât ar fi trebuit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital, la serviciul de urgență.

Dacă uitați să utilizați Norvir

Dacă ați uitat să luați o doză, luați doza uitată cât se poate de repede. Dacă se apropie timpul pentru doza următoare, luați-o pe aceasta. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu mai utilizați Norvir

Chiar dacă vă simțiți bine, nu întrerupeți tratamentul cu Norvir fără să vă adresați medicului dumneavoastră. Dacă folosiți Norvir așa cum v-a fost recomandat, aveți cea mai mare șansă să întârziați dezvoltarea rezistenței la medicament.

4. Reacții adverse posibile

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

Ca toate medicamentele, Norvir poate determina reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. De asemenea, reacțiile adverse ale Norvir, atunci când acesta se utilizează concomitent cu alte medicamente antiretrovirale, sunt în funcție de celelalte medicamente asociate. De aceea, este important ca dumneavoastră să citiți cu atenție capitolul privind reacțiile adverse din Prospectul acestor medicamente.

Foarte frecvente: se pot întâlni la mai mult de 1 persoană din 10

- durere în partea superioară sau inferioară a stomacului
- vărsături
- diaree (poate fi severă)
- senzație de rău (greață)
- înroșire a feței, senzație de căldură
- dureri de cap
- amețeli
- durere în gât
- tuse
- stomac deranjat sau indigestie
- senzație de furnicături și amorțeală la nivelul mâinilor, picioarelor sau în jurul buzelor și gurii
- senzație de slăbiciune/oboseală
- gust neplăcut în gură
- afecțiuni ale nervilor care pot determina slăbiciune și durere
- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele
- durere articulară și de spate

Frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 10

- reacții alergice inclusiv erupții pe piele (pot fi roșii, în relief, cu mâncărimi), umflături severe ale pielii sau altor țesuturi
- imposibilitatea de a dormi (insomnie);
- anxietate
- creștere a colesterolului
- creștere a trigliceridelor
- gută
- sângerare la nivelul stomacului
- inflamație a ficatului și colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor
- urinări frecvente
- reducere a funcției rinichilor
- convulsii (crize)
- număr scăzut de trombocite în sânge
- sete (deshidratare)
- menstruații neobișnuit de abundente
- vânturi (flatulență)
- pierderea poftei de mâncare
- ulcerații la nivelul gurii
- dureri musculare (durere), sensibilitate sau slăbiciune
- febră
- scădere în greutate
- rezultatele testelor de laborator: modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (cum sunt biochimia și numărul celulelor din sânge)
- confuzie
- dificultate în acordarea atenției
- leșin
- vedere încețoșată
- transpirații ale mâinilor și picioarelor
- tensiune a sângelui crescută
- tensiune a sângelui scăzută și senzație de leșin după ridicarea în picioare
- răceală a mâinilor și picioarelor
- acnee

Mai puțin frecvente: se pot întâlni până la 1 persoană din 100

- atac de cord
- insuficiență renală
- diabet zaharat

Rare: se pot întâlni până la 1 persoană din 1000

- reacții severe la nivelul pielii, inclusiv pustule sau care pun viața în pericol (sindrom Stevens Johnson, necroliză toxică epidermică)
- reacții alergice grave (anafilaxie)
- creșterea concentrației zahărului din sânge

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți rău (greață), vărsați sau aveți dureri de stomac, deoarece acestea pot fi semne ale inflamației pancreasului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți rigiditate articulară, disconfort și dureri (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umerilor) și dificultăți la mers, deoarece acestea pot fi semne de apariție a osteonecrozei. Vezi de asemenea pct. 2, **Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Norvir.**

La pacienții cu hemofilie de tip A și B s-a raportat o incidență crescută a hemoragiilor în timpul acestui tratament sau al tratamentului cu alți inhibitori de protează. Dacă vi se întâmplă acest lucru, cereți imediat sfatul medicului dumneavoastră.

La pacienții cărora li s-a administrat Norvir, s-au raportat teste funcționale hepatice alterate, hepatită (inflamația ficatului) și rareori icter. Alți pacienți au prezentat alte afecțiuni sau au utilizat alte medicamente. La pacienții care utilizează Norvir și au afecțiuni hepatice sau hepatită preexistente, se poate agrava boala hepatică.

S-au raportat dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special atunci când s-a asociat terapiei antiretrovirale care include inhibitori de protează și analogi nucleozidici, medicamente care scad colesterolul din sânge. Rareori aceste tulburări musculare au fost grave (rabdomioliză). În cazul în care durerile, sensibilitatea, slăbiciunea sau crampele musculare apar pe neașteptate și devin permanente, opriți utilizarea medicamentului, contactați cât se poate de repede medicul dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital la serviciul de urgențe.

Informați cât se poate de repede medicul dumneavoastră dacă, după ce ați luat Norvir, aveți orice simptom care sugerează o reacție alergică cum ar fi erupții cutanate, urticarie sau dificultăți în respirație.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul, serviciul de urgențe sau dacă este urgent, cereți imediat ajutor medical.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemul national de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicamentului.

5. Cum se păstrează Norvir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Norvir după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în flaconul original pentru a se feri de umezeală.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice decolorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai utilizați. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Norvir

- Substanța activă este ritonavir. Un comprimat filmat conține ritonavir 100 mg.
- Alte componente ale comprimatului sunt: copovidonă, laurat de sorbitan, hidrogenofosfat de calciu, siliciu coloidal anhidru, stearil fumarat de sodiu.
- Filmul comprimatului conține: hipromeloză, dioxid de titan, macrogol, hidroxipropil celuloză, talc, siliciu coloidal anhidru, polisorbat 80.

Cum arată Norvir și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Norvir sunt albe inscripționate cu codul “NK” pe una dintre fețe.

Pentru Norvir comprimate sunt disponibile trei mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu 30 comprimate
- 1 flacon cu 60 comprimate
- Ambalaj multiplu care conține 3 flacoane a câte 30 comprimate filmate (90 comprimate)

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

Norvir poate fi prezent și sub formă de pulbere pentru suspensie orală care conține ritonavir 100 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

AbbVie Deutschland GmbH & CO. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.emea.europa.eu>