

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko s práškom na perorálnu suspenziu obsahuje 100 mg ritonaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

Béžový/svetložltý až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ritonavir je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami na liečbu pacientov infikovaných HIV-1 (dospelí a deti vo veku 2 roky a staršie).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ritonavir má podávať lekár so skúsenosťami v liečbe HIV infekcie.

Dávkovanie

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými inhibítormi proteáz, je nevyhnutné si prečítať súhrn charakteristických vlastností (SPC) konkrétneho súčasne podávaného inhibítora proteáz.

Nasledujúce inhibítory HIV-1 proteáz boli schválené na použitie s ritonavikom na zlepšenie farmakokinetiky pri uvedených dávkach.

Dospelí

Amprenavir 600 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne.

Atazanavir 300 mg jedenkrát denne spolu s ritonavikom 100 mg jedenkrát denne.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne.

Lopinavir v jednom lieku spolu s ritonavikom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg alebo 800 mg/200 mg.

Sachinavir 1000 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART). U pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART) sa liečba začína sachinavikom 500 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní, potom sachinavir 1000 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne.

Tipranavir 500 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 200 mg dvakrát denne (tipranavir s ritonavikom sa nemajú používať u pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou).

Darunavir 600 mg dvakrát denne spolu s ritonavikom 100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART). U niektorých pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART), sa môže použiť darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavikom 100 mg jedenkrát denne. Pre ďalšie informácie o dávkovaní jedenkrát denne

u pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART) pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre darunavir.

Darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART).

Deti a dospelí

Ritonavir sa odporúča pre deti vo veku 2 roky a staršie. Ďalšie odporúčania pre dávkovanie sú uvedené v súhrne informácií o lieku jednotlivých inhibítorov proteáz (PI), schválených pre súbežné podávanie s ritonavírom.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Keďže ritonavir sa metabolizuje primárne v pečeni, je potrebná opatrnosť pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, v závislosti od špecifickosti inhibítora proteáz, s ktorým sa súbežne podáva. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však neočakáva zníženie celkového klírensu, pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný. Podrobné informácie o dávkovaní u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností (SPC) súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Porucha funkcie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať na zlepšenie farmakokinetiky pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.3). Neexistujú farmakokinetické štúdie u pacientov so stabilizovanou ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh stupeň C) bez dekompenzácie, preto treba byť opatrný, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, nakoľko môže dochádzať k zvýšeniu hladín súbežne podávaného PI. Osobitné odporúčania pre použitie ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie pečene závisia od súbežne podávaného inhibítora proteáz. Je potrebné zhodnotiť SPC súbežne podávaného PI pre špecifické dávkovanie u týchto pacientov.

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo

Dospelí

Odporúčaná dávka Norviru prášku na perorálnu suspenziu je 600 mg (6 vreciek) dvakrát denne perorálne a má sa podávať s jedlom.

Postupné zvyšovanie dávky ritonaviru na začiatku terapie môže zlepšiť toleranciu lieku. Liečba sa začína dávkou 300 mg (3 vrecká) dvakrát denne počas troch dní a dávka sa postupne zvyšuje o 100 mg (1 vrecko) dvakrát denne, až po dosiahnutie dávky 600 mg dvakrát denne počas obdobia nie dlhšieho ako 14 dní. Pacienti nemajú zostávať na dávke 300 mg dvakrát denne dlhšie ako 3 dni.

Podrobné informácie o príprave dávok pozri nižšie v odseku Spôsob podávania a v časti 6.6.

Deti a dospelí (vo veku 2 roky a staršie)

Odporúčané dávkovanie pre Norvir prášok na perorálnu suspenziu u detí je 350 mg/m² perorálne dvakrát denne a nemá sa prekročiť dávka 600 mg dvakrát denne. Liečba Norvirom sa má začať dávkou 250 mg/m² a dávka sa postupne zvyšuje v 2- až 3-dňových intervaloch o 50 mg/m² dvakrát denne.

Odporúčané dávkovanie pre Norvir prášok na perorálnu suspenziu v pediatrickej populácii (pripravené ako 100 mg/10 ml)*†

Plocha povrchu tela (m ²)	Dávka dvakrát denne	Dávka dvakrát denne	Dávka dvakrát denne
	250 mg/m ²	300 mg/m ²	350 mg/m ²
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Ak je zmiešaný s 9,4 ml tekutiny, koncentrácia suspenzie je 10 mg/ml.

†V niektorých prípadoch boli objemy a/alebo dávky upravené, aby sa zabezpečila odporúčaná konečná dávka a objem dávky.

Plocha povrchu tela sa môže vypočítať pomocou nasledujúceho vzorca: Plocha povrchu tela (m²) = $\sqrt{(\text{výška (cm)} \times \text{hmotnosť (kg)})/3600}$

Na výpočet objemu dávok (v ml) pre stredné hodnoty plochy povrchu tela, ktoré nie sú uvedené v tabuľke, sa vynásobí plocha povrchu tela koeficientom 25 pre dávku 250 mg/m²; 30 pre dávku 300 mg/m² a 35 pre dávku 350 mg/m².

Podrobné informácie o príprave dávok pozri nižšie v odseku Spôsob podávania a v časti 6.6.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje preukázali, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje špecifické pre túto skupinu pacientov, preto nie je možné uviesť špecifické odporúčania na dávkovanie. Renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný; preto u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klírnsu. Keďže ritonavir sa pevne viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by bol významne eliminovaný hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Ritonavir je primárne metabolizovaný a vylučovaný pečeňou. Farmakokinetické údaje naznačujú, že u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Ritonavir sa nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Norviru u detí vo veku do 2 rokov sa nestanovila. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2, ale nie je možné urobiť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Norvir prášok na prípravu perorálnej suspenzie sa podáva perorálne, nasypaný do mäkkého jedla (jablkové pyré alebo vanilkový pudíng) alebo zmiešaný s tekutinou ako je voda, čokoládové mlieko alebo dojčenská strava. Podrobné informácie o príprave a podaní Norviru prášku na perorálnu suspenziu, pozri časť 6.6. Akékoľvek miešanie, iné ako odporúčané, je na zodpovednosti zdravotníckeho pracovníka alebo používateľa.

Norvir prášok na prípravu perorálnej suspenzie sa má užívať s jedlom. Horká chuť Norviru prášku na perorálnu suspenziu sa môže zmierniť, ak sa bezprostredne po užití dávky požije arašidové maslo, čokoládová nátierka s lieskovými orieškami alebo sirup z čiernych ríbezlí.

Predpísaná dávka Norviru prášok na prípravu perorálnej suspenzie sa môže podávať výživovou sondou po zmiešaní s vodou, ako je uvedené v časti 6.6. Pri podávaní lieku postupujte podľa pokynov pre výživovú sondu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky iných PI, pozri kontraindikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Ritonavir sa nesmie podávať na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene.

In vitro a *in vivo* štúdie ukázali, že ritonavir je silným inhibítorom biotransformácií sprostredkovaných CYP3A a CYP2D6. Nasledujúce lieky sú kontraindikované, keď sa podávajú s ritonavírom a pokiaľ nie je uvedené inak, kontraindikácia je založená na schopnosti ritonaviru inhibovať metabolizmus súbežne podávaného lieku, v dôsledku čoho dochádza k zvýšenej expozícii súbežne podávaného lieku a riziku klinicky významných nežiaducich účinkov.

Schopnosť ritonaviru ovplyvňovať enzýmy môže závisieť od dávky. U niektorých liekov môžu byť kontraindikácie významnejšie v prípade, keď sa ritonavir používa ako antiretrovírusová látka, ako keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky (napr. rifabutín a vorikonazol):

Lieky podľa skupín	Liek v rámci skupiny	Zdôvodnenie
Zvýšenie alebo zníženie hladín súbežne podávaných liekov		
Antagonisty α_1 -adrenoreceptorov	Alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii (pozri časť 4.5).
Analgetiká	Petidín, propoxyfén	Zvýšené koncentrácie norpetidínu a propoxyfénu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko vážnej respiračnej depresie alebo hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov, spôsobených týmito liekmi.
Antianginózne lieky	Ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	Neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.5).
	Venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín	Zvýšené koncentrácie amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, enkainidu, flekainidu, propafenónu, chinidínu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko arytmie alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito liekmi.
Antibiotiká	Kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme.

Fungicída	Vorikonazol	Súbežné podávanie ritonaviru (400 mg dvakrát denne a viac) a vorikonazolu je kontraindikované z dôvodu zníženia koncentrácií vorikonazolu v plazme a možnej strate účinku (pozri časť 4.5).
Lieky proti dne	Kolchicín	Možné riziko vzniku vážnych a/alebo život ohrožujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antihistaminiká	Astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko vážnych arytmií, spôsobených týmito liekmi.
Antimykobakteriálne lieky	Rifabutín	Súbežné použitie ritonaviru (500 mg dvakrát denne) podávaného ako antiretrovírusová látka a rifabutínu vzhľadom na zvýšenie koncentrácií rifabutínu v sére a riziko nežiaducich účinkov vrátane uveitídy (pozri časť 4.4). Odporúčania pre použitie ritonaviru podávaného na zlepšenie farmakokinetiky s rifabutínom sú uvedené v časti 4.5.
Antipsychotiká/neuroleptiká	Lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrožujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	Klozapín, pimozid	Zvýšené koncentrácie klozapínu a pimozidu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito liekmi.
	Kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme môžu viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námel'ové alkaloidy	Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Zvýšené koncentrácie námel'ových alkaloidov v plazme spôsobujúce akútnu námel'ovú toxicitu vrátane vazospazmu a ischemie.
Prokinetiká tráviaceho traktu	Cisaprid	Zvýšená koncentrácia cisapridu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko vážnych arytmií spôsobených týmto liekom.
Látky upravujúce lipidy		
Inhibítory HMG Co-A reductázy	Lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; v dôsledku toho zvýšené riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibitor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibitor PDE5	Avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikovaný, len ak sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje potenciál nežiaducich udalostí spojených so sildenafilom (vrátane hypotenzie a synkopy). Súbežné podávanie sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou pozri v časti 4.4 a v časti 4.5.
	Vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).

Sedatíva/hypnotiká	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam	Zvýšené koncentrácie klorazepátu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, perorálneho midazolamu a triazolamu v plazme. V dôsledku toho sa zvyšuje riziko výraznej sedácie a respiračnej depresie, spôsobenej týmito liekmi. (Upozornenie na parenterálne podávaný midazolam, pozri časť 4.5).
--------------------	--	--

Lieky znižujúce hladinu ritonaviru

Rastlinný prípravok	Ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) z dôvodu rizika zníženia koncentrácií v plazme a zníženia klinických účinkov ritonaviru (pozri časť 4.5).
---------------------	--------------------	---

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ritonavir nelieči HIV-1 infekciu alebo AIDS. U pacientov, ktorí dostávajú ritonavir alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu, môže pokračovať vývoj oportúnnych infekcií a iných komplikácií, súvisiacich s HIV-1 infekciou.

Keď sa ritonavir používa ako liečivo na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými PI, je potrebné detailne zvážiť všetky upozornenia a bezpečnostné opatrenia daného PI, a riadiť sa súhrnom charakteristických vlastností (SPC) daného PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo alebo na zlepšenie farmakokinetiky

Pacienti s chronickou hnačkou alebo malabsorpciou

Pri výskyte hnačky sa odporúča pozornejšie sledovanie. Relatívne vysoká frekvencia hnačky v priebehu liečby ritonavírom môže zhoršovať absorpciu a účinnosť (vplyvom zníženej compliance) ritonaviru alebo iných súbežne podávaných liekov. Závažné pretrvávajúce vracanie a/alebo hnačka spojené s použitím ritonaviru môže tiež zhoršiť funkciu obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

Hemofília

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe inhibítormi proteáz alebo liečba bola po prerušení znovu začatá. Predpokladá sa kauzálny vzťah, hoci mechanizmus účinku nie je objasnený. Pacienti s hemofiliou majú byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Pankreatitída

Pankreatitídu treba zvážiť, keď klinické príznaky (nauzea, vracanie, abdominálna bolesť) alebo abnormality laboratórných hodnôt (ako sú zvýšené hodnoty lipázy a amylázy v sére) naznačujú, že môže ísť o pankreatitídu. Pacienti s týmito prejavmi alebo príznakmi musia byť vyšetrení a v prípade stanovenia diagnózy pankreatitídy musí byť liečba Norvirom ukončená (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môžu vzniknúť v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (Combination Antiretroviral Therapy, CART) zápalové reakcie na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo

zhoršenie symptómov. Zvyčajne sa takéto reakcie pozorujú počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov od začatia liečby CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Všetky zápalové symptómy sa majú vyhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Ochorenie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.2). U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C, liečených kombinovanou antiretrovírusovou liečbou, existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C, si prosím preštudujte príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s už prítomnou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšený výskyt abnormalít funkcie pečene a majú byť monitorovaní v súlade so štandardným postupom. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Ochorenie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klirensu, pretože renálny klirens ritonaviru je zanedbateľný (pozri tiež časť 4.2).

Zlyhanie obličiek, poškodenie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) boli hlásené s použitím tenofovir-dizoproxilfumarátu (DF) v klinickej praxi (pozri časť 4.8).

Chyby pri medikácii

Osobitná pozornosť sa má venovať presnému výpočtu dávky Norviru, vypísaniu lekárskeho receptu, informáciám pri výdaji a pokynom na dávkovanie, aby sa minimalizovalo riziko chýb pri medikácii a riziko poddávkovania. Je to dôležité najmä u dojčiat a malých detí.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu

Preukázalo sa, že ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má Norvir používať s opatnosťou (pozri časť 5.1).

Interakcie s inými liekmi

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo

Keď sa ritonavir používa ako antiretrovírusová látka, musia sa zvážiť nasledujúce upozornenia a opatrenia. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky v hladinách 100 mg a 200 mg, nepredpokladá sa, že nasledujúce upozornenia a opatrenia budú tiež relevantné. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, musia sa zvážiť všetky podrobnosti týkajúce sa upozornení

a opatrení vzťahujúcich sa na konkrétny PI, preto sa riadte súhrnom charakteristických vlastností (SPC), časť 4.4, konkrétneho PI, aby ste zistili, či sú nižšie uvedené informácie relevantné.

Inhibítory PDE5

Zvýšená pozornosť je potrebná, keď sa pacientom užívajúcim ritonavir predpisuje sildenafil alebo tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. Predpokladá sa, že súbežné podávanie ritonaviru s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie, čo môže spôsobiť vznik nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia a prolongovaná erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné používanie avanafilu alebo vardenafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné používanie sildenafilu s ritonavírom je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy

Inhibítory HMG-CoA reductázy, simvastatín a lovastatín, sú vysoko závislé od metabolizmu CYP3A, preto súbežné použitie ritonaviru so simvastatínom alebo lovastatínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné použitie ritonaviru a atorvastatínu, ktorý je v menšej miere metabolizovaný CYP3A, vyžaduje opatrnosť a majú sa zväžiť nižšie dávky. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa používajú s ritonavírom, ktorý sa podáva na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirusová látka, majú sa podávať najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a neočakávajú sa interakcie s ritonavírom. Keď je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Kolchicín

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavir (pozri časti 4.3 a 4.5).

Digoxín

Pacientom užívajúcim digoxín sa má ritonavir predpisovať so zvláštnou opatrnosťou, pretože pri súbežnom podávaní ritonaviru a digoxínu sa očakáva nárast hladín digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu sa môžu s časom znižovať (pozri časť 4.5).

Pacientom, ktorí už užívali digoxín pred začatím liečby ritonavírom, sa má dávka digoxínu znížiť na polovicu ich bežnej dávky a títo pacienti majú byť dôslednejšie sledovaní ako obvyčajne, počas niekoľkých týždňov po začatí súbežného podávania ritonaviru a digoxínu.

Pacientom, ktorí už užívali ritonavir pred začatím liečby digoxínom, sa má digoxín podávať postupne a s väčšou opatrnosťou ako zvyčajne. Hladiny digoxínu majú byť počas tohto obdobia monitorované intenzívnejšie ako obvyčajne a ak je to potrebné, má sa na základe klinických a elektrokardiografických nálezov a hladín digoxínu upraviť jeho dávka.

Etinylestradiol

Pri používaní ritonaviru v terapeutických alebo nízkych dávkach sa má zväžiť použitie bariérových alebo iných nehormonálnych antikoncepčných metód, pretože ritonavir pravdepodobne znižuje účinok a mení profil krvácania z maternice, keď sa súbežne podáva s kontraceptívami s obsahom estradiolu.

Glukokortikoidy

Neodporúča sa súbežné používanie ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov metabolizovaných CYP3A4, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Trazodón

Pacientom užívajúcim trazodón sa má ritonavir predpisovať so zvláštnou opatrnosťou. Trazodón je substrátom pre CYP3A4 a pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva zvýšenie hladín trazodónu. Nežiaduce udalosti, ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa boli hlásené z klinických štúdií, v ktorých sa pozorovali interakcie po podaní jednej dávky zdravým dobrovoľníkom (pozri časť 4.5).

Rivaroxabán

U pacientov užívajúcich rivaroxabán sa neodporúča používať ritonavir vzhľadom na riziko zvýšeného krvácania (pozri časť 4.5).

Riociguát

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície riociguátu (pozri časť 4.5).

Vorapaxar

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície vorapaxaru (pozri časť 4.5).

Bedachilín

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s ritonavírom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností pre bedachilín).

Delamanid

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Profily interakcií inhibítorov HIV proteáz, súbežne podávaných s nízkymi dávkami ritonaviru, závisia od špecifickosti súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Mechanizmus a potenciálny mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií PI je opísaný v časti 4.5. Prosím, zvážte tiež súhrn charakteristických vlastností daného posilneného PI.

Sachinavir

Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne sa nemajú užívať. Ukázalo sa, že vyššie dávky ritonaviru spôsobujú zvýšený výskyt nežiaducich účinkov. Súbežné podávanie sachinaviru a ritonaviru viedlo k závažným nežiaducim účinkom, najmä k diabetickej ketoacidóze a ochoreniam pečene, predovšetkým u pacientov s už prítomným ochorením pečene.

Sachinavir/ritonavir sa nemajú podávať spolu s rifampicínom z dôvodu rizika ťažkej hepatotoxicity (prejavujúca sa zvýšenými hepatálnymi transaminázami) pri súčasnom podaní týchto troch liekov (pozri časť 4.5).

Tipranavir

Súbežné podávanie tipranaviru s 200 mg ritonaviru bolo spojené s hláseniami klinickej hepatitídy a hepatálnej dekompenzácie, v niektorých prípadoch s fatálnym následkom. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo hepatitídou C sa vyžaduje mimoriadna opatnosť, nakoľko u týchto pacientov je zvýšené riziko hepatotoxicity.

Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať, pretože sa môže pozmeniť účinnosť tejto kombinácie.

Fosamprenavir

Súbežné podávanie fosamprenaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil tejto kombinácie, preto sa neodporúča.

Atazanavir

Súbežné podávanie atazanaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg jedenkrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil atazanaviru (kardiologické príhody, hyperbilirubinémia), preto sa neodporúča. Len v prípade, že sa atazanavir s ritonavírom podávajú súbežne s efavirenzom, môže sa zväziť zvýšenie dávky ritonaviru na 200 mg jedenkrát denne. V tomto prípade je potrebné dôkladné klinické monitorovanie. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre atazanavir.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka

Ritonavir má vysokú afinitu k niekoľkým izoformám cytochrómu P450 (CYP) a môže inhibovať oxidáciu v nasledujúcom poradí: CYP3A4 > CYP2D6. Súbežné podávanie ritonaviru a liekov metabolizovaných hlavne CYP3A môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií iných liekov, ktoré môžu zvýšiť alebo predĺžiť jeho liečebné a vedľajšie účinky. U niektorých vybraných liekov (napr. alprazolam) sa môžu inhibičné účinky ritonaviru na CYP3A4 časom znižovať. Ritonavir má tiež vysokú afinitu k P-glykoproteínu a môže inhibovať účinok tohto prenášača. Inhibičný účinok ritonaviru (s inými inhibítormi proteáz alebo bez nich) na aktivitu P-gp sa môže časom znižovať (napr. digoxín a fexofenadín – pozri tabuľku nižšie Účinky ritonaviru na neantiretrovírusové lieky). Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu a oxidáciu prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 a tým zvyšovať biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných týmito cestami, čo môže mať za následok zníženie systémovej expozície týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich liečebný účinok.

Dôležité informácie týkajúce sa liekových interakcií pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Lieky ovplyvňujúce hladiny ritonaviru

Súbežné užívanie rastlinných prípravkov, obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môže spôsobiť zníženie sérových hladín ritonaviru. Toto je zapríčinené indukciou metabolických enzýmov ľubovníkom bodkovaným. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa preto nesmú používať v kombinácii s ritonavírom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, jeho užívanie sa má ukončiť a ak je možné, zistiť hladina vírusu. Hladiny ritonaviru sa po skončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť a môže byť potrebné upraviť dávku ritonaviru. Enzymatická indukcia pretrváva minimálne 2 týždne po skončení podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru môžu byť ovplyvnené súbežným podávaním vybraných liekov (napr. delavirdin, efavirenz, fenytoín a rifampicín). Tieto interakcie sú uvedené v tabuľkách liekových interakcií nižšie.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené použitím ritonaviru

V tabuľke nižšie sú uvedené interakcie medzi ritonavírom a inhibítormi proteáz, antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz a inými neantiretrovírusovými liekmi. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Interakcie liekov – ritonavir s inhibítormi proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 à 12 h	100 à 12 h	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5-krát

Ritonavir zvyšuje hladiny amprenaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť pri podávaní 600 mg amprenaviru dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre amprenavir.

Atazanavir	300 à 24 h	100 à 24 h	Atazanavir	↑ 86 %	↑ 11-krát
			Atazanavir ²	↑ 2-krát	↑ 3-7-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny atazanaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť pri podávaní 300 mg atazanaviru jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne u liečených pacientov. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre atazanavir.					
Darunavir	600, jednorazová dávka	100 à 12 h	Darunavir	↑ 14-krát	
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie darunaviru následkom inhibície CYP3A. Aby sa zabezpečil liečebný účinok darunaviru, musí byť podaný s ritonavírom. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s darunavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 h	100 à 12 h	Amprenavir	↑ 2,4-krát	↑ 11-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny amprenaviru v sére (z fosamprenaviru) v dôsledku inhibície CYP3A4. Fosamprenavir sa musí podávať s ritonavírom, aby sa prejavil jeho terapeutický účinok. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s fosamprenavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre fosamprenavir.					
Indinavir	800 à 12 h	100 à 12 h	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 à 12 h	400 à 12 h	Indinavir ³	↔	↑ 4-krát
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje hladiny indinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne. Pri súbežnom podávaní ritonaviru (100 mg dvakrát denne) a indinaviru (800 mg dvakrát denne) je potrebná opatrnosť, pretože sa môže zvýšiť riziko vzniku nefrolitiázy.					
Nelfinavir	1250 à 12 h	100 à 12 h	Nelfinavir	↑ 20 až 39 %	ND
	750, jednorazová dávka	500 à 12 h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje hladiny nelfinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu s ohľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne.					
Sachinavir	1000 à 12 h	100 à 12 h	Sachinavir ⁴	↑ 15-krát	↑ 5-krát
			Ritonavir	↔	↔
	400 à 12 h	400 à 12 h	Sachinavir ⁴	↑ 17-krát	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir zvyšuje hladiny sachinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Sachinavir sa má podávať len v kombinácii s ritonavírom. Ritonavir 100 mg dvakrát denne so sachinavírom 1000 mg dvakrát denne spôsobuje systémovú expozíciu sachinaviru trvajúcu viac ako 24 hodín, ktorá je podobná alebo vyššia ako sa dosiahne pri podávaní sachinaviru 1200 mg trikrát denne bez ritonaviru.					
V klinickej štúdiu skúmajúcej interakcie rifampicínu 600 mg jedenkrát denne a sachinaviru 1000 mg s ritonavírom 100 mg dvakrát denne u zdravých dobrovoľníkov sa pozorovala ťažká hepatocelulárna toxicita až s > 20-násobnými zvýšeniami transaminázy nad hornú hranicu normálnej hodnoty po 1 až 5 dňoch súbežného podávania. Z dôvodu rizika ťažkej hepatotoxicity sa sachinavir/ritonavir nemajú podávať spolu s rifampicínom.					
Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností pre sachinavir.					
Tipranavir	500 à 12 h	200 à 12 h	Tipranavir	↑ 11-krát	↑ 29-krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie tipranaviru následkom inhibície CYP3A. Tipranavir sa musí podávať s nízkou dávkou ritonaviru na zabezpečenie jeho terapeutického účinku. Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať s tipranavírom, pretože sa môže					

zmeniť účinok tejto kombinácie. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tipranavir.

ND (Not Determined): nestanovené.

1. Prekřížená štúdia založená na porovnávaní s 1200 mg amprenaviru dvakrát denne, samotný.
2. Prekřížená štúdia založená na porovnávaní so 400 mg atazanaviru jedenkrát denne denne, samotný.
3. Prekřížená štúdia založená na porovnávaní s 800 mg indinaviru trikrát denne, samotný.
4. Prekřížená štúdia založená na porovnávaní so 600 mg sachinaviru trikrát denne, samotný.

Interakcie liekov – ritonavir s antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Didanozín	200 à 12 h	600 à 12 h 2 h neskôr	Didanozín	↓ 13 %	↔
Pretože ritonavir sa odporúča užívať s jedlom a didanozín sa má užívať nalačno, dávkovanie má byť zvlášť s odstupom 2,5 h. Úprava dávkovania nie je potrebná.					
Delavirdín	400 à 8 h	600 à 12 h	Delavirdín ¹ Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Na základe porovnania s údajmi z predchádzajúceho obdobia sa nepredpokladalo, že ritonavir ovplyvňuje farmakokinetiku delavirdínu. Ak sa užíva v kombinácii s delavirdínom, je potrebné zvážiť zníženie dávky ritonaviru.					
Efavirenz	600 à 24 h	500 à 12 h	Efavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
Keď sa efavirenz súbežne podával s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou, pozoroval sa zvýšený výskyt nežiaducich účinkov (napr. závrat, nauzea, parestézia) a laboratórnych abnormalít (zvýšenie pečeneých enzýmov).					
Maravirok	100 à 12 h	100 à 12 h	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie maraviroku následkom inhibície CYP3A. Maravirok sa môže podávať s ritonavírom na zvýšenie expozície maraviroku. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností pre maravirok.					
Nevirapín	200 à 12 h	600 à 12 h	Nevirapín Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
Súbežné podávanie ritonaviru s nevirapínom nevedie ku klinicky významným zmenám farmakokinetiky nevirapínu alebo ritonaviru.					
Raltegravir	400 jednorazová dávka	100 à 12 h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Súbežné podávanie ritonaviru a raltegraviru má za následok malé zníženie hladín raltegraviru.					
Zidovudín	200 à 8 h	300 à 6 h	Zidovudín	↓ 25 %	ND
Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu zidovudínu, čo sa prejaví miernym znížením hladín zidovudínu. Úprava dávkovania nie je potrebná.					
ND (Not determined): nestanovené					
1. Založené na porovnaní s paralelnou skupinou.					

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antagonisty α₁-adrenoreceptorov				
Alfuzosín			Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií alfuzosínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Deriváty amfetamínu				
Amfetamín			Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií amfetamínu a jeho derivátov. Keď sa tieto lieky podávajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).	
Analgetiká				
Buprenorfin	16 à 24 h	100 à 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfin			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukurónové metabolity			↔	↔

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
	Zvýšenia plazmatických hladín buprenorfinu a jeho aktívnych metabolitov nevedli ku klinicky významným farmakodynamickým zmenám v skupine pacientov tolerujúcich opioid. Nie je preto potrebná úprava dávky buprenorfinu alebo ritonaviru, keď sa tieto dve liečivá podávajú spolu. Ak sa ritonavir používa v kombinácii s iným inhibítorom proteázy a buprenorfinom, informácia o špecifickom dávkovaní sa má overiť v SPC súbežne podávaného inhibítora proteázy.			
Petidín, propoxyfén			Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií norpetidínu a propoxyfénu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Fentanyl			Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií fentanylu v plazme. Keď sa fentanyl súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (vrátane respiračnej depresie).	
Metadon ¹	5, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓36 %	↓38 %
	Zvýšenie dávky metadonu môže byť potrebné, ak sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky v dôsledku indukcie glukuronidácie. V závislosti od klinickej odpovede pacienta na liečbu metadonom sa má zvážiť úprava dávkovania.			
Morfín			Pri súbežnom podávaní ritonaviru ako antiretrovírusovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky môže dochádzať k zníženiu hladín morfinu v dôsledku indukcie glukuronidácie.	
Antianginózne lieky				
Ranolazín			Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu. Súbežné podávanie s ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Antiarytmiká				
Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín			Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií amiodaronu, beperidilu, dronedarón, enkainidu, flekainidu, propafenónu a chinidínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Digoxín	0,5 jedna i.v. dávka 0,4 jedna perorálna dávka	300 à 12 h, 3 dni 200 à 12 h, 13 dní	↑ 86 % ↑ 22 %	ND ↔
	Príčinou tejto interakcie môže byť ritonavírom, podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, vyvolaná modifikácia P-glykoproteínom sprostredkovaného efluxu digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu pozorované u pacientov užívajúcich ritonavir môžu časom klesať v dôsledku vzniku indukcie (pozri časť 4.4).			
Antiastmatické				
Teofylín ¹	3 mg/kg à 8 h	500 à 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
-----------------------	-------------------------------------	--------------------	-------------------------------------	--

Pri súbežnom podávaní teofylínu a ritonaviru môže byť potrebné zvýšenie dávky teofylínu v dôsledku indukcie CYP1A2.

Protinádorové lieky a inhibítory kináz

Afatinib	20 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/1 h pred	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/ súbežne podávaná	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 á 12 h/6 h po	↑ 11 %	↑ 5 %

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a silnej inhibície P-gp ritonavírom. Miera zvýšenia AUC a C _{max} závisí od načasovania podávania ritonaviru. Pri súbežnom podávaní afatinibu s Norvirom je nutná opatrnosť (pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib). Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.	
Abemaciklib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Norviru. Ak sa súbežne podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.	
Apalutamid			Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Okrem toho, sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže viesť k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu. Súbežné užívanie ritonaviru s apalutamidom sa neodporúča.	
Ceritinib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Norvirom je nutná opatrnosť. Odporúčania pre úpravu dávkovania pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.	
Dasatinib, nilotinib, vinkristín, vinblastín			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené, keď sa podajú spolu s ritonavírom, čo má za následok potenciál zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.	
Enkorafenib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a ritonaviru. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.	
Fostamatinib			Súbežné podávanie fostamatinibu s ritonavírom môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.	
Ibrutinib			Sérové koncentrácie ibrutinibu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Súbežné podávanie ibrutinibu a ritonaviru sa neodporúča. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.	

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom.			
	Súbežné používanie neratinibu a Norviru je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).			
Venetoklax	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax).			
	U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75 %, ak sa používa so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax).			
Antikoagulanciá				
Dabigatran-etexilát Edoxabán	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp ritonavírom. Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zväziť, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s ritonavírom.			
Rivaroxabán	10, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
	Inhibícia CYP3A a P-gp vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkom rivaroxabánu, čo môže mať za následok zvýšené riziko krvácania. Preto sa neodporúča použitie ritonaviru u pacientov užívajúcich rivaroxabán.			
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom. Súbežné podávanie vorapaxaru a Norviru sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).			
Warfarín S-warfarín R-warfarín	5, jednorazová dávka	400 à 12 h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
	Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, kým u S-warfarínu sa zaznamenal len malý farmakokinetický účinok, keď sa podáva s ritonavírom. Zníženie hladín R-warfarínu môže spôsobiť zníženie antikoagulácie, preto sa odporúča monitorovanie antikoagulačných parametrov pri súbežnom podávaní warfarínu s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.			

Antikonvulzíva

Karbamazepín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirosová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií karbamazepínu v plazme. Pri súbežnom podávaní karbamazepínu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
--------------	--

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Divalprox, lamotrigín, fenytoín				

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií antikonvulzív v plazme. Pri súbežnom podávaní týchto látok s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť hladiny ritonaviru v sére.

Antidepressíva

Amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín				
Dezipramín	100, jednorazová perorálna dávka	500 à 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
Trazodón	50, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 2,4-krát	↑ 34 %

Ritonavir podávaný ako antiretrovirová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovirovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

AUC a C_{max} 2-hydroxy metabolitu boli znížené o 15, resp. 67 %. Keď sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou, odporúča sa zníženie dávky dezipramínu.

Zaznamenal sa zvýšený výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s trazodónom, keď sa podával s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Keď sa trazodón podáva s ritonavírom, má sa táto kombinácia používať s opatrnosťou, liečbu začať najnižšou dávkou trazodónu a monitorovať ako klinickú odpoveď, tak aj toleranciu.

Lieky proti dne

Kolchicín				
-----------	--	--	--	--

Pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva nárast koncentrácií kolchicínu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, liečených kolchicínom a ritonavírom (CYP3A a P-gp inhibícia) sa zaznamenali život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie (pozri časti 4.3. a 4.4). Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.

Antihistaminiká

Astemizol, terfenadín				
Fexofenadín				

Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií astemizolu a terfenadínu v plazme, a preto je **kontraindikované** (pozri časť 4.3).

Ritonavir môže pozmeniť P-glykoproteínom sprostredkovaný eflux fexofenadínu, keď sa podáva ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, čo sa prejaví zvýšenými koncentraciami fexofenadínu. Zvýšené hladiny fexofenadínu sa môžu časom znížiť v dôsledku vývoja indukcie.

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Loratadín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií loratadínu v plazme. Keď sa loratadín súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Antiinfektíva				
Kyselina fusidová	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Rifabutin ¹	150 denne	500 à 12 h	↑ 4-krát	↑ 2,5-krát
Metabolit 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin			↑ 38-krát	↑ 16-krát
	Vzhľadom na výrazné zvýšenie AUC rifabutínu, súbežné užívanie rifabutínu s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou je kontraindikované (pozri časť 4.3). Zníženie dávky rifabutínu na 150 mg 3-krát týždenne môže byť indikované pre vybraný PI, keď sa súbežne podáva s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky. Špecifické odporúčania sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz. Riad'te sa oficiálnymi pokynmi na vhodnú liečbu tuberkulózy u pacientov s HIV.			
Rifampicín	Aj keď rifampicín môže ovplyvniť metabolizmus ritonaviru, obmedzené údaje naznačujú, že keď sa vysoké dávky ritonaviru (600 mg dvakrát denne) podávajú súbežne s rifampicínom, dodatočný indukčný účinok rifampicínu (popri indukčnom účinku samotného ritonaviru) je malý a nemusí mať žiadny klinicky závažný účinok na hladiny ritonaviru pri monoterapii vysokými dávkami. Účinok ritonaviru na rifampicín nie je známy.			
Vorikonazol	200 à 12 h 200 à 12 h	400 à 12 h 100 à 12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Súbežné použitie ritonaviru podávaného ako antiretrovírusová látka a vorikonazolu je kontraindikované vzhľadom na zníženie koncentrácií vorikonazolu (pozri časť 4.3). Vorikonazol sa nemá podávať súbežne s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neopravňuje jeho použitie.			
Atovachon	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka indukuje glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií atovachonu. Keď sa atovachon súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov.			
Bedachilín	Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdii s jednorazovou dávkou bedachilínu a opakovanými dávkami lopinaviru/ritonaviru bola AUC bedachilínu zvýšená o 22 %. Toto zvýšenie pravdepodobne spôsobil ritonavir a výraznejší účinok sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní. Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre bedachilín).			

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Klaritromycín	500 à 12 h	200 à 8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
Metabolit 14-OH klaritromycín			↓ 100 %	↓ 99 %
	U pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné zníženie dávky vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g denne sa nemajú súbežne používať s ritonavírom podávaným ako antiretrovirosová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min má byť dávka znížená o 50 %, u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min má byť dávka znížená o 75 %.			
Delamanid	Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie delamanidu 100 mg dvakrát denne a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne po dobu 14 dní k zvýšeniu expozície metabolitu delamanidu DM-6705 o 30%. Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).			
Erytromycín, itrakonazol	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirosová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií erytromycínu a itrakonazolu v plazme. Keď sa erytromycín alebo itrakonazol súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Ketokonazol	200 denne	500 à 12 h	↑ 3,4-krát	↑ 55 %
	Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu prostredníctvom CYP3A. Vzhľadom na zvýšený výskyt gastrointestinálnych a hepatálnych nežiaducich účinkov má sa zvážiť zníženie dávky ketokonazolu, keď sa súbežne podáva s ritonavírom ako antiretrovirosovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.			
Sulfametoxazol/trimetoprim ²	800/160, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
	Úprava dávkovania sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby s ritonavírom sa nevyžaduje.			

Antipsychotiká/Neuroleptiká

Klozapín, pimozyd	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klozapínu alebo pimozidu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
-------------------	--

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Haloperidol, risperidon, tioridazín			Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií haloperidolu, risperidonu a tioridazínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.	
Lurasidón			Kvôli inhibícii CYP3A ritonavikom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu. Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
Kvetiapín			V dôsledku inhibície CYP3A ritonavikom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu. Súbežné podávanie Norviru a kvetiapínu môže zvýšiť toxicitu kvetiapínu, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).	

Agonista β₂ (dlhodobo pôsobiaci)

Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 v dôsledku čoho sa očakáva výrazné zvýšenie koncentrácií salmeterolu v plazme. Preto sa neodporúča súbežné používanie.
------------	--

Antagonisty kalciových kanálov

Amlodipin, diltiazem, nifedipín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií antagonistov kalciových kanálov v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavikom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
---------------------------------	---

Antagonisty endotelínu

Bosentan	Pri súbežnom podávaní bosentanu a ritonaviru môže dôjsť k zvýšeniu maximálnych koncentrácií (C _{max}) bosentanu v rovnovážnom stave a plochy pod krivkou (AUC).
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavikom. Súbežné podávanie riociguátu s Norvirom sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).

Námel'ové alkaloidy

Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií námel'ových alkaloidov v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
--	--

Prokinetiká tráviaceho traktu

Cisaprid	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií cisapridu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).
----------	---

Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Glekaprevir/pibrentasvir			Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B ritonavírom.	
Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Norviru sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.				

Inhibítory HCV proteázy

Simeprevir	200 à denne	100 à 12 h	↑ 7,2-krát	↑ 4,7-krát
Ritonavir zvyšuje plazmatické koncentrácie simepreviru v dôsledku inhibície CYP3A4. Neodporúča sa súbežné podávanie ritonaviru so simeprevirom.				

Inhibítory HMG Co-A reduktázy

Atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín	U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktoré sú značne závislé od metabolizmu CYP3A, ako sú lovastatín a simvastatín, sa predpokladá výrazné zvýšenie ich plazmatických koncentrácií, keď sa súbežne podávajú s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Pretože zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu môžu spôsobiť predispozíciu pacientov k myopatii, vrátane rhabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s ritonavírom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Atorvastatín je menej závislý od metabolizmu CYP3A. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa užíva s ritonavírom podávaným na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka, majú sa použiť čo možno najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.			
---	---	--	--	--

Hormonálne kontraceptíva

Etinylestradiol	50 µg jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
Vzhľadom na zníženie koncentrácií etinylestradiolu pri súbežnom používaní s ritonavírom, podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, majú sa zvážiť bariérové alebo iné nehormonálne antikoncepčné metódy. Ritonavir pravdepodobne mení profil krvácania z maternice a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol (pozri časť 4.4).				

Imunosupresíva

Cyklosporín, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií cyklosporínu, takrolimu a everolimu v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
-------------------------------------	---	--	--	--

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Látky upravujúce lipidy				
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu. Súbežné použitie Norviru s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností pre lomitapid) (pozri časť 4.3).			
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)				
Avanafil	50, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 13-krát	↑ 2,4-krát
Súbežné podávanie avanafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).				
Sildenafil	100, jednorazová dávka	500 à 12 h	↑ 11-krát	↑ 4-krát
Pri súbežnom používaní sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky je potrebná opatrnosť a dávky sildenafilu nemajú v žiadnom prípade presiahnuť 25 mg za 48 hodín (pozri tiež časť 4.4). Súbežné podávanie sildenafilu s ritonavírom je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).				
Tadalafil	20, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 124 %	↔
Pri súbežnom podávaní tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky sa vyžaduje opatrnosť pri znížení dávok a to nie viac ako 10 mg tadalafilu každých 72 hodín, so zvýšeným monitorovaním nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).				
Súbežné podávanie tadalafilu s ritonavírom u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre tadalafil.				
Vardenafil	5, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 49-krát	↑ 13-krát
Súbežné používanie vardenafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Sedatíva/hypnotiká				
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny a parenterálny midazolam	<p>Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3). Midazolam je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Norvirom môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna interakčná lieková štúdia o súbežnom podávaní Norviru s benzodiazepínmi. Na základe údajov týkajúcich sa iných CYP3A4 inhibítorov sa dá očakávať, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podá perorálne. Preto sa Norvir nemá podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Norviru a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Údaje o súčasnom použití parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteáz naznačujú možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak je Norvir podávaný spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zväziť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.</p>			
Triazolam	0,125; jednorazová dávka	200, 4 dávky	↑ >20-krát	↑ 87 %
	<p>Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií triazolamu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>			
Petidín	50, perorálne jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpetidín			↑ 47 %	↑ 87 %
	<p>Použitie petidínu a ritonaviru je kontraindikované, vzhľadom na zvýšené koncentrácie metabolitu, norpetidínu, ktorý má analgetický aj stimulačný účinok na CNS. Zvýšenie koncentrácií norpetidínu môže zvýšiť riziko účinkov na CNS (napr. kŕče), pozri časť 4.3.</p>			
Alprazolam	1, jednorazová dávka	200 à 12 h, 2 dni 500 à 12 h, 10 dni	↑ 2,5-krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
	<p>Metabolizmus alprazolamu bol inhibovaný na začiatku liečby ritonavírom. Nepozoroval sa žiaden inhibičný účinok spôsobený ritonavírom po 10 dňoch užívania ritonaviru. Opatrnosť je potrebná počas prvých niekoľkých dní, keď sa ritonavir súbežne podáva s alprazolamom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky, predtým ako dôjde k indukčnému vplyvu na metabolizmus alprazolamu.</p>			
Buspirón	<p>Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií buspirónu v plazme. Keď sa buspirón súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.</p>			

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Lieky na spanie				
Zolpidem	5	200, 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
Zolpidem a ritonavir sa majú súbežne podávať s opatnosťou pri pozornom sledovaní nadmerných sedatívnych účinkov.				
Lieky na odvykanie od fajčenia				
Bupropión	150	100 à 12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
Bupropión je primárne metabolizovaný CYP2B6. Očakáva sa, že súbežné podávanie bupropiónu s opakovanými dávkami ritonaviru zníži hladiny bupropiónu. Predpokladá sa, že tieto účinky sú prejavom indukcie metabolizmu bupropiónu. Pretože sa ale preukázalo, že ritonavir <i>in vitro</i> inhibuje CYP2B6, odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Na rozdiel od dlhodobého podávania ritonaviru s bupropiónom sa po krátkodobom podaní nízkych dávok ritonaviru (200 mg dvakrát denne počas 2 dní) nepreukázala žiadna významná interakcia, čo naznačuje, že zníženie koncentrácií bupropiónu môže nastúpiť niekoľko dní po začiatku súbežného podávania ritonaviru.				
Steroidy				
Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (vo vyššie uvedenej štúdii bolo uvedené zníženie hladín kortizolu v plazme o 86 %), sa hlásili u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; podobné účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, napr. budezonid a triamcinolón. Vzhľadom na to sa neodporúča súbežné podávanie ritonaviru ako antiretrovírusovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky a glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôsledným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov môže byť potrebné postupné znižovanie dávky počas dlhšieho obdobia.			
Dexametazón	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií dexametazónu v plazme. Pri súbežnom podávaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Prednizolón	20	200 à 12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov. AUC metabolitu prednizolónu sa zvýšila o 37 a 28 % po 4, resp. 14 dňoch s ritonavírom.				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané neantiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Substitučná liečba hormónom štítnej žľazy				
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom. V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby ritonavírom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).			
ND (Not Determined): nestanovené				
1. Na základe porovnania s paralelnou skupinou.				
2. Sulfametoxazol bol súbežne podávaný s trimetoprimom.				

Pri súbežnom podávaní ritonaviru s dizopyramidom, mexiletínom alebo nefazodónom boli hlásené kardiologické a neurologické príhody. Nie je možné vylúčiť možnosť liekových interakcií.

Vzhľadom na vyššie uvedené, keďže ritonavir sa pevne viaže na bielkoviny, treba zvážiť možnosť zvýšených terapeutických alebo toxických účinkov pri jeho vytesnení z väzby súbežne podávaným liekom.

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Dôležité informácie o liekových interakciách pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisty H₂-receptorov

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisty H₂-receptorov (napr. omeprazol alebo ranitidín) môžu znížiť koncentrácie súbežne podávaných inhibítorov proteázy. Špecifické informácie týkajúce sa dopadu súbežného podávania antacid, pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávaný inhibítor proteázy. Na základe interakčných štúdií s ritonavírom podávaným na posilnenie inhibítorov proteáz (lopinavir/ritonavir, atazanavir), súbežné podávanie omeprazolu alebo ranitidínu signifikantne nemodifikuje účinnosť ritonaviru podávaného na zlepšenie farmakokinetických vlastností napriek miernej zmene expozície (asi 6 - 18 %).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Počas gravidity bol vystavený účinku ritonaviru veľký počet gravidných žien (6100 živonarodených); z toho 2800 živonarodených detí bolo vystavených počas prvého trimestra. Tieto údaje sa väčšinou vzťahujú na expozície, pri ktorých sa ritonavir použil v kombinovanej liečbe a nie v terapeutických dávkach ritonaviru ale v nižších dávkach na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteáz. Tieto údaje nepreukázali zvýšenie podielu vrodených chýb v porovnaní s podielom pozorovaným v systémoch zisťovania vrodených chýb v populácii. Údaje u zvierat preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Norvir sa môže používať počas tehotenstva, ak je to klinicky potrebné.

Ritonavir nepriaznivo interaguje s perorálnymi kontraceptívami. Preto sa počas liečby má používať alternatívna, účinná a bezpečná metóda antikoncepcie.

Dojčenie

Obmedzené publikované údaje uvádzajú, že ritonavir je prítomný v ľudskom mlieku.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o účinkoch ritonaviru na dojčené dieťa alebo o účinkoch lieku na tvorbu mlieka. Kvôli možnosti (1) prenosu HIV (u HIV-negatívnych detí), (2) rozvoja vírusovej rezistencie (u HIV-positívnych detí) a (3) závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, ženy žijúce s HIV nesmú dojsť svoje deti, ak užívajú Norvir.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ritonaviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat je známy nežiaduci účinok, čo sa má brať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Nežiaduce účinky súvisiace s použitím ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky závisia od špecifickosti súbežne podávaného PI. Nežiaduce účinky sú uvedené v SPC špecifického súbežne podávaného PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovirusové liečivo

Nežiaduce účinky z klinických skúšaní a postmarketingové skúsenosti u dospelých pacientov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov, ktorí dostávali ritonavir samostatne alebo v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi boli gastrointestinálne (vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, bolesti brucha (v hornej a spodnej časti)), neurologické poruchy (vrátane parestézie a orálnej parestézie) a únava/asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie stredne ťažkej až ťažkej intenzity s možným alebo pravdepodobným vzťahom k ritonaviru. V rámci každej skupiny frekvencií nežiaduce účinky sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Účinky uvedené ako s neznámou frekvenciou sa zistili počas postmarketingového sledovania.

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a postmarketingového sledovania u dospelých pacientov		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Zníženie počtu leukocytov, zníženie koncentrácie hemoglobínu, zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie počtu eozinofilov, trombocytopenia
	Menej časté	Zvýšenie počtu neutrofilov
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita vrátane žihľavky a edému obličaja
	Zriedkavé	Anafylaxia

Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, dna, opuch a periférny opuch, dehydrácia (zvyčajne spojená s gastrointestinálnymi príznakmi)
	Menej časté	Diabetes mellitus
	Zriedkavé	Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia, orálna a periférna parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia
	Časté	Insomnia, anxieta, zmätenosť, poruchy pozornosti, synkopa, záchvat
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie, periférny chlad
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Faryngitída, orofaryngeálna bolesť, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Abdominálna bolesť (v hornej a spodnej časti), nauzea, hnačka (vrátane ťažkej s nerovnováhou elektrolytov), vracanie, dyspepsia
	Časté	Anorexia, flatulencia, tvorba vredov v ústach, gastrointestinálne krvácanie, refluxná choroba pažeráka, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatitída (vrátane zvýšenia AST, ALT, GGT), zvýšenie bilirubínu v krvi (vrátane žltacky)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus, vyrážka (vrátane erytematóznej a makulopapulóznej)
	Časté	Akné
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia a bolesť chrbta
	Časté	Myozitída, rabdomyolýza, myalgia, myopatia/zvýšenie CPK
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Zvýšené močenie, porucha funkcie obličiek (napr. oligúria, zvýšenie kreatinínu)
	Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek

	Neznáme	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava vrátane asténie, návaly horúčavy, pocit horúčavy
	Časté	Horúčka, úbytok telesnej hmotnosti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie amylázy, zníženie koncentrácie voľného a celkového tyroxínu
	Menej časté	Zvýšenie glukózy, zvýšenie koncentrácie horčíka, zvýšenie alkalického fosfatázy

Opis vybraných nežiaducich účinkov

U pacientov, ktorí užívali ritonavir buď samotný alebo v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi, sa vyskytlo zvýšenie hladiny pečeňových transamináz prevyšujúce päťnásobok normálnych hodnôt alebo horného limitu, klinická hepatitída a žltacka.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených ritonavírom vrátane pacientov, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, sa pozorovala pankreatitída. V niektorých prípadoch bol pozorovaný fatálny priebeh. Pacienti s pokročilým ochorením HIV majú riziko zvýšenia triglyceridov a pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil Norviru u detí vo veku 2 roky a starších je podobný ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúseností s akútnym predávkovaním ritonavírom u ľudí sú obmedzené. Jeden pacient počas klinických skúšok užíval 1500 mg/deň ritonaviru po dva dni. Pociťoval parestéziu, ktorá zmizla po znížení dávok. Bol hlásený prípad renálneho zlyhania s eozinofiliou.

Znaky toxicity pozorované u zvierat (myši, potkany) boli: znížená aktivita, ataxia, dyspnoe a tremor.

Manažment

Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní ritonavírom. Liečba predávkovania má spočívať v základných podporných opatreniach vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na charakter rozpustnosti ritonavíru a možnosť vylúčovania črevom sa odporúča pri liečbe predávkovania gastrická laváž a podanie aktívneho uhlia. Keďže sa ritonavir metabolizuje najmä pečeňou a pevne sa viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo významné množstvo liečiva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz
ATC kód: J05AE03

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Zlepšenie farmakokinetiky ritonavírom je založené na schopnosti ritonavíru pôsobiť ako silný inhibítor metabolizmu sprostredkovaného CYP3A. Stupeň zlepšenia závisí od metabolickej cesty súbežne podávaného inhibítora proteáz a od účinku súbežne podávaného inhibítora proteáz na metabolizmus ritonavíru. Maximálna inhibícia metabolizmu súbežne podávaného inhibítora proteáz sa obyčajne dosiahne s dávkami ritonavíru od 100 mg denne do 200 mg dvakrát denne a závisí od súbežne podávaného inhibítora proteáz. Ďalšie informácie o účinku ritonavíru na metabolizmus súbežne podávaného inhibítora proteáz sú uvedené v časti 4.5 a v súhrne charakteristických vlastností konkrétnych súbežne podávaných PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovirové liečivo

Ritonavir je perorálne účinný peptidomimetický inhibítor HIV-1 a HIV-2 aspartylproteáz. Inhibícia HIV proteáz znemožňuje enzýmu spracovať polyproteínový prekursor *gag-pol*, čo vedie k produkcii HIV partikul nezrelej morfológie, ktoré nie sú schopné začať ďalšie cykly infekcie. Ritonavir má selektívnu afinitu na HIV proteázy a má len slabú inhibičnú aktivitu na ľudské aspartylproteázy.

Ritonavir bol prvý inhibítor proteáz (schválený v roku 1996), ktorého účinnosť sa osvedčila v klinickej praxi. Avšak vzhľadom na vlastnosti ritonavíru inhibovať metabolizmus, rozšíreným použitím ritonavíru v klinickej praxi sa stalo jeho použitie ako liečiva na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteáz (pozri časť 4.2).

Účinky na elektrokardiogram

QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacín 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 45 zdravých dospelých jedincov. Maximálny priemerný (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiel QTcF v porovnaní s placebom bol 5,5 (7,6) pri dávke 400 mg ritonavíru dvakrát denne. Expozícia ritonavíru na 3. deň bola približne 1,5-násobne vyššia v porovnaní s rovnovážnym stavom pri dávke 600 mg dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal zvýšenie QTcF o ≥ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdií na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,0 ms do 24,0 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 252 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Rezistencia

Izoláty HIV-1 rezistentné na ritonavir boli vyselektované *in vitro* a izolované od pacientov liečených terapeutickými dávkami ritonaviru.

Zníženie antiretrovírusovej aktivity ritonaviru súvisí predovšetkým s mutáciami proteázy V82A/F/T/S a I84V. Akumulácia iných mutácií v géne pre proteázu (vrátane v pozíciách 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) môže tiež prispievať k rezistencii na ritonavir. Vo všeobecnosti, keďže mutácie sú spojené s akumuláciou rezistencie na ritonavir, môže citlivosť na iné vybrané PI klesať v dôsledku skríženej rezistencie. Preštudujte si súhrn charakteristických vlastností iných inhibítorov proteáz alebo ich aktualizovaných verzií, kde nájdete špecifické informácie týkajúce sa mutácií proteázy súvisiacich so znížením odpovede na tieto látky.

Klinické farmakodynamické údaje

V niekoľkých štúdiách sa u pacientov infikovaných HIV-1 posudzovali účinky ritonaviru (samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na niektoré biologické ukazovatele aktivity ochorenia, ako je počet CD4 lymfocytov a množstvo vírusovej RNA. Najvýznamnejšie štúdie sú uvedené ďalej:

Použitie u dospelých

V kontrolovanej štúdii, ukončenej v roku 1996, s ritonavírom ako aditívnej terapie HIV-1 infikovaných pacientov intenzívne predliečených nukleozidovými analógmi s východiskovým počtom CD4 lymfocytov ≤ 100 buniek/ μ l došlo k zníženiu mortality a príznakov ochorenia AIDS. Priemerná zmena východiskovej hladiny HIV RNA v priebehu 16 týždňov bola $-0,79 \log_{10}$ (maximálny priemerný pokles: $1,29 \log_{10}$) v skupine, ktorá užívala ritonavir, v porovnaní s kontrolnou skupinou s poklesom $-0,01 \log_{10}$. Najčastejšie používanými nukleozidmi v tejto skupine boli zidovudín, stavudín, didanozín a zalcitabín.

Ritonavir sám alebo v kombinácii so zidovudínom znížil vírusovú záťaž v plazme a zvýšil počet CD4 lymfocytov v štúdii, ukončenej v roku 1996, u pacientov s menej pokročilou HIV-1 infekciou (200 až 500 CD4 buniek/ μ l), ktorí predtým nedostávali antiretrovírusovú liečbu. Priemerná zmena východiskovej hladiny HIV RNA v priebehu 48 týždňov bola v skupine liečenej iba ritonavírom $-0,88 \log_{10}$, v porovnaní s $-0,66 \log_{10}$ v skupine liečenej kombináciou ritonaviru so zidovudínom a v porovnaní s $-0,42 \log_{10}$ pri podávaní samotného zidovudínu.

Pokračovanie v terapii ritonavírom sa má vyhodnotiť podľa vírusovej záťaže z dôvodu možnosti vzniku rezistencie, ako je uvedené v časti 4.1 Terapeutické indikácie.

Pediatrické použitie

V otvorenej skúške, ukončenej v roku 1998, u klinicky stabilizovaných detí infikovaných vírusom HIV sa zistil po 48-týždňovej liečbe signifikantný rozdiel ($p = 0,03$) v detekovateľných hladinách RNA v prospech liečebného režimu s tromi liekmi (ritonavir, zidovudín a lamivudín).

V štúdii ukončenej v roku 2003, 50 dovtedy inhibítorom proteázy a lamivudínom neliečených HIV-1 infikovaných detí vo veku od 4 týždňov do 2 rokov, dostávalo ritonavir 350 až 450 mg/m² každých 12 hodín súbežne so zidovudínom 160 mg/m² každých 8 hodín a lamivudínom 4 mg/kg každých 12 hodín. Pri analýze všetkých pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie bez ohľadu na dĺžku liečby (intent-to-treat analýza), 72 % a 36 % pacientov dosiahlo zníženie HIV-1 RNA v plazme ≤ 400 kópií/ml v 16., resp. v 104. týždni. Odpoveď bola rovnaká pri obidvoch dávkovacích režimoch a nezávisela od veku.

V klinickej štúdii, ukončenej v roku 2000, užívalo ritonavir v dávke 350 alebo 450 mg/m² každých 12 hodín súbežne s lamivudínom a stavudínom 76 detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, infikovaných vírusom HIV-1, ktoré predtým neužívali proteázový inhibítor ani lamivudín a/alebo stavudín. V „intent-to-treat“ analýzách dosiahlo redukcii plazmatickej HIV-1 RNA na ≤ 400 kópií/ml

v 48. týždni 50 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 350 mg/m² a 57 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 450 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Doposiaľ nebolo možné určiť rozsah absorpcie a absolútnu biologickú dostupnosť, pretože neexistuje parenterálna forma ritonaviru. Farmakokinetika ritonaviru počas režimu viacnásobných dávok sa sledovala u HIV pozitívnych dospelých dobrovoľníkov, ktorí neboli nalačno. Akumulácia ritonaviru je po viacnásobných dávkach nepatrne nižšia, než by sa očakávalo podľa parametrov jednorazovej dávky. Je to spôsobené nárastom zdanlivého klírensu (Cl/F) v závislosti od dávky a času. Minimálne koncentrácie ritonaviru po čase klesli pravdepodobne vplyvom indukcie enzýmov, ale do konca 2. týždňa sa stabilizovali. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) ostával konštantný (približne 4 hodiny) so zvyšujúcou sa dávkou. Renálny klírens bol v priemere nižší ako 0,1 l/h a bol relatívne konštantný v celom dávkovacom rozsahu.

V tabuľke nižšie sú uvedené farmakokinetické parametre pozorované pri použití rôznych dávkovacích schém samotného ritonaviru.

	Dávkovací režim ritonaviru				
	100 mg jedenkrát denne	100 mg dvakrát denne ¹	200 mg jedenkrát denne	200 mg dvakrát denne	600 mg dvakrát denne
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 alebo 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Hodnoty vyjadrené ako geometrické priemery. Poznámka: ritonavir bol podávaný po jedle vo všetkých uvedených dávkovacích režimoch.

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

Podanie jednorazovej dávky 100 mg ritonaviru prášku na perorálnu suspenziu s jedlom so stredným obsahom tuku (617 kcal, 29 % kalórií z tuku) bolo spojené s priemerným poklesom AUC a C_{max} ritonaviru o 23 %, resp. 39 %. Podanie s jedlom s vysokým obsahom tuku (917 kcal, 62 % kalórií z tuku) bolo spojené s priemerným poklesom AUC a C_{max} ritonaviru o 32, resp. 49 %.

Distribúcia

Po jednorazovej dávke 600 mg je zdanlivý distribučný objem (V_B/F) ritonaviru približne 20 až 40 l. Väzba ritonaviru na bielkoviny ľudskej plazmy bola približne 98 až 99 % a je konštantná v koncentračnom rozsahu 1,0 – 100 µg/ml. Ritonavir sa viaže s porovnateľnou afinitou na ľudský alfa 1-kyslý glykoproteín (AAG) a na ľudský sérový albumín (HSA).

Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov pomocou ¹⁴C značeného ritonaviru preukázali najvyššie koncentrácie v pečeni, nadobličkách, pankrease, obličkách a štítnej žľaze. Hodnoty pomeru distribúcie v tkanivách a plazme, ktoré sa namerali v lymfatických uzlinách potkanov, boli približne 1 a poukazujú na distribúciu ritonaviru do lymfatických tkanív. Do mozgu ritonavir preniká minimálne.

Biotransformácia

Zistilo sa, že ritonavir je silne metabolizovaný hepatálnym systémom cytochrómu P450, primárne izoenzýmom CYP3A a v menšej miere izoformou CYP2D6. Štúdie na zvieratách ako aj pokusy *in vitro* na ľudských pečňových mikrozómoch naznačujú, že ritonavir sa primárne metabolizuje oxidatívnou cestou. U ľudí sa zistili 4 metabolity ritonaviru. Hlavným metabolitom je izopropyltiazolový oxidačný metabolit (M-2), ktorý má podobnú antiretrovírusovú aktivitu ako materská látka. Hodnota AUC metabolitu M-2 bola približne 3 % AUC materskej látky.

Pri nízkych dávkach ritonaviru sa preukázali jeho silné účinky na farmakokinetiku iných inhibítorov proteáz (a iných produktov metabolizovaných CYP3A4) a iné inhibítory proteáz môžu ovplyvniť farmakokinetiku ritonaviru (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Štúdie s rádioizotopicky značeným ritonavírom u ľudí dokázali, že ritonavir sa primárne vylučuje hepatobiliárnym systémom; približne 86 % rádioizotopu sa zachytilo v stolici, z ktorého časť sa považuje za neabsorbovaný ritonavir. V týchto štúdiách sa renálna eliminácia neukázala byť hlavnou cestou vylučovania ritonaviru. Tieto nálezy sú v zhode so štúdiami na zvieratách.

Špeciálne skupiny pacientov

Medzi mužmi a ženami sa nezaznamenali klinicky významné rozdiely v hodnotách AUC alebo C_{max} . Farmakokinetické parametre ritonaviru neboli štatisticky významne spojené s telesnou hmotnosťou alebo aktívnou telesnou hmotou. U 50 až 70-ročných pacientov je pri podávaní 100 mg v kombinácii s lopinavirom alebo vyšších dávok bez iných inhibítorov proteáz plazmatická expozícia ritonaviru podobná ako u mladších dospelých pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Po niekoľkonásobnej dávke ritonaviru zdravým dobrovoľníkom (500 mg dvakrát denne) a jedincom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A a B, 400 mg dvakrát denne) nebola expozícia ritonaviru po normalizovaní dávky signifikantne rozdielna medzi oboma skupinami.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakávajú žiadne zmeny celkového klírnsu.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave sa hodnotili u detí starších ako dva roky, ktoré boli infikované HIV. Tieto deti dostávali dávky od 250 mg/m² dvakrát denne do 400 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru, dosiahnuté po podávaní 350 až 400 mg/m² dvakrát denne boli u detských pacientov porovnateľné s koncentraciami u dospelých osôb, ktoré dostávali 600 mg ritonaviru (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) bol približne 1,5 až 1,7 krát rýchlejší u pediatrických pacientov starších ako 2 roky v porovnaní s dospelými jedincami.

Farmakokinetické parametre ritonaviru v rovnovážnom stave sa hodnotili u HIV infikovaných detí mladších ako 2 roky, ktorí dostávali dávky v rozsahu 350 až 450 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru v tejto štúdií boli vysoko variabilné a boli o niečo nižšie v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 600 mg (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) klesal s vekom, s hodnotami mediánu 9,0 l/h/m² u detí mladších ako 3 mesiace, 7,8 l/h/m² u detí vo veku medzi 3 a 6 mesiacmi a 4,4 l/h/m² u detí vo veku medzi 6 a 24 mesiacmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní ritonaviru u zvierat vymedzili ako hlavné cieľové orgány pečeň, sietnicu, štítnu žľazu a obličky. Pečeňové zmeny zahŕňali hepatocelulárne, biliárne a fagocytárne elementy a boli sprevádzané zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Vo všetkých štúdiách na hľadavcoch vykonaných s ritonavírom sa zaznamenala hyperplázia pigmentového epitelu sietnice (RPE) a degenerácia sietnice, tento nález sa však nepozoroval u psov. Ultraštruktúrne vyšetrenie naznačuje, že uvedené zmeny sietnice môžu byť sekundárnym dôsledkom fosfolipidózy. V klinických skúškach u ľudí sa nedokázali zmeny oka vyvolať liekom. Všetky zmeny na štítnej žľaze boli po vysadení ritonaviru reverzibilné. Klinické výskumy u ľudí nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny funkčných testov štítnej žľazy. U potkanov sa zaznamenali zmeny na obličkách, ktoré zahŕňovali

degeneráciu obličkových tubulov, chronický zápal a proteinúriu, čo sa však zdá byť druhovo špecifické spontánne ochorenie. V klinických skúškach sa klinicky významné abnormality obličiek nezaznamenali.

Vývojová toxicita pozorovaná u potkanov (embryonálna letalita, znížená hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia a viscerálne zmeny vrátane oneskoreného zostupu semenníkov) sa vyskytla hlavne pri dávkovaní toxickom pre matku. Vývojová toxicita u králikov (embryonálna letalita, znížená početnosť vrhu a znížená hmotnosť plodov) sa vyskytla pri dávkovaní toxickom pre matku.

V celej sérii testov *in vitro* aj *in vivo* vrátane Amesovho testu reverznej mutácie baktérií za použitia *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myšom lymfóme, myšieho mikronukleálneho testu a testu chromozomálnej aberácie ľudských lymfocytov sa nezistil mutagénny alebo klastogénny účinok ritonaviru.

Dlhodobé štúdie karcinogenity ritonaviru na myšiach a potkanoch poukázali na tumorogénny potenciál, špecifický pre tieto druhy. Tieto testy sa však považujú za irelevantné pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopovidón
sorbitánlaurát
koloidný oxid kremičitý bezvodý

6.2 Inkompatibility

Nevzťahuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Po zmiešaní s jedlom alebo tekutinou, ako je opísané v časti 4.2: spotrebujte do 2 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká z fólie polyetylén/Al/polyetyléntereftalát. 30 vreciek v škatuli. Balené so zmiešavacím pohárom a dvoma 10 ml kalibrovanými perorálnymi dávkovacími striekačkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné informácie o príprave a podávaní Norviru prášku na perorálnu suspenziu nájdete u pacientov alebo opatrovatelia v písomnej informácii, časť 3.

Podanie s jedlom

- Celý obsah každého vrecka sa má nasypať na malé množstvo mäkkého jedla (napr. jablkové pyré alebo vanilkový pudíng). Celý zmiešaný objem jedla sa musí podať do 2 hodín.

Podanie s tekutinou

Celý obsah každého vrecka sa má suspendovať v 9,4 ml tekutiny (voda, čokoládové mlieko alebo dojčenská výživa), čím sa získa konečná koncentrácia 10 mg na ml. Pacienta alebo opatrovateľa je potrebné poučiť, aby postupoval podľa nasledovných pokynov:

- Perorálna dávkovacia striekačka a zmiešavací pohár sa majú pred prvým použitím umyť v teplej vode a saponáte na riad a následne sa majú opláchnuť a nechať uschnúť na vzduchu.
- Natiahnuť 9,4 ml tekutiny pomocou priloženej perorálnej dávkovacej striekačky, odstrániť bubliny a preniesť tekutinu do zmiešavacieho pohára. Všetky merania sa majú uskutočniť v ml za použitia striekačky.
- Nasypať celý obsah 1 vrečka (100 mg) do zmiešavacieho pohára.
- Zatvoriť viečko a silno pretrepať po dobu najmenej 90 sekúnd, kým sa rozpustia všetky hrudky.
- Nechať kvapalinu stáť po dobu 10 minút, aby sa stratila väčšina bublín.
- Použiť priloženú perorálnu dávkovaciu striekačku na odmeranie a podanie predpísaného objemu v ml (pozri časť 4.2). Pred podaním sa uistiť, že sú odstránené bubliny.
- Akonáhle je prášok zmiešaný, pripravená suspenzia sa má použiť do 2 hodín.
- Všetky zostávajúce zbytky zmesi v zmiešavacom pohári sa majú zlikvidovať.
- Perorálna dávkovacia striekačka a zmiešavací pohár sa majú po použití okamžite vyčistiť teplou vodou a saponátom na riad.
- Ak striekačka praskne alebo sa začne ťažko používať, má sa zahodiť a použiť druhá.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
 Knollstrasse
 67061 Ludwigshafen
 Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/016/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26 August 1996
 Dátum posledného predĺženia: 26 August 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, oválna, s vyrazeným označením "NK" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ritonavir je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami na liečbu pacientov (dospelí a deti vo veku 2 roky a staršie), infikovaných HIV-1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ritonavir má podávať lekár so skúsenosťami v liečbe HIV infekcie.

Filmom obalené tablety ritonaviru sa podávajú perorálne a súčasne s jedlom (pozri časť 5.2).

Filmom obalené tablety Norviru sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia .

Dávkovanie

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými inhibítormi proteáz, je nevyhnutné si prečítať súhrn charakteristických vlastností konkrétneho súčasne podávaného inhibítora proteáz.

Nasledujúce inhibítory HIV-1 proteáz boli schválené na použitie s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky pri uvedených dávkach.

Dospelí

Amprenavir 600 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne.

Atazanavir 300 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne.

Fosamprenavir 700 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne.

Lopinavir v jednom lieku s ritonavírom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg alebo 800 mg/200 mg.

Sachinavir 1000 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART). U pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART) sa liečba začína sachinavírom 500 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne počas prvých 7 dní, potom sachinavir 1000 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne.

Tipranavir 500 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 200 mg dvakrát denne (tipranavir s ritonavírom sa nemajú používať u pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou).

Darunavir 600 mg dvakrát denne spolu s ritonavírom 100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART). U niektorých pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART), sa môže použiť darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne. Pre ďalšie informácie o dávkovaní jedenkrát denne u pacientov, ktorí boli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART) pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre darunavir.

Darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí neboli liečení antiretrovírusovou terapiou (ART).

Deti a dospelí

Ritonavir sa odporúča pre deti vo veku 2 roky a staršie. Ďalšie odporúčania pre dávkovanie sú uvedené v informácii o iných inhibítoroch proteáz (PI) schválených pre súbežné podávanie s ritonavírom.

Špeciálne skupiny pacientov

Poruchy funkcie obličiek

Keďže ritonavir sa metabolizuje primárne v pečeni, je potrebná opatrnosť pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, v závislosti od špecifickosti inhibítora proteáz, s ktorým sa súbežne podáva. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klírensu, pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný. Podrobné informácie o dávkovaní u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností (SPC) súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Poruchy funkcie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať na zlepšenie farmakokinetiky pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene, (pozri časť 4.3). Neexistujú farmakokinetické štúdie u pacientov so stabilizovanou ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh stupeň C) bez dekompenzácie, preto treba byť opatrný, keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, nakoľko môže dochádzať k zvýšeniu hladín súbežne podávaného PI. Osobitné odporúčania pre použitie ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky u pacientov s poruchou funkcie pečene závisia od súbežne podávaného inhibítora proteáz. Je potrebné zhodnotiť SPC súbežne podávaného PI pre špecifické dávkovanie u týchto pacientov.

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo

Dospelí

Odporúčaná dávka filmom obalených tabliet Norviru je 600 mg (6 tabliet) dvakrát denne (celkovo 1200 mg za deň) perorálne.

Postupné zvyšovanie dávky ritonaviru na začiatku terapie môže zlepšiť toleranciu lieku. Liečba sa začína dávkou 300 mg (3 tablety) dvakrát denne počas troch dní a dávka sa postupne zvyšuje o 100 mg (1 tableta) dvakrát denne, až po dosiahnutie dávky 600 mg dvakrát denne počas obdobia nie dlhšieho ako 14 dní. Pacienti nemajú zostávať na dávke 300 mg dvakrát denne dlhšie ako 3 dni.

Deti a dospelí (vo veku 2 roky a staršie)

Odporúčané dávkovanie Norviru u detí je 350 mg/m² perorálne dvakrát denne a nemá sa prekročiť dávka 600 mg dvakrát denne. Liečba Norvirom sa má začať dávkou 250 mg/m² a dávka sa postupne zvyšuje v 2- až 3-dňových intervaloch o 50 mg/m² dvakrát denne (prečítajte si, prosím, súhrn charakteristických vlastností Norviru 100 mg prášok na perorálnu suspenziu).

Starším deťom je vhodné zmeniť liečbu z udržiavacej dávky prášku na perorálnu suspenziu na liečbu tabletami.

Zmena dávkovania z prášku na perorálnu suspenziu na tablety pre deti

Dávka prášku na perorálnu suspenziu	Dávka tabliet
176 mg (17,6 ml) dvakrát denne	200 mg ráno a 200 mg večer
262,5 mg (26,4 ml) dvakrát denne	300 mg ráno a 300 mg večer
350 mg (35,0 ml) dvakrát denne	400 mg ráno a 300 mg večer
438 mg (43,8 ml) dvakrát denne	500 mg ráno a 400 mg večer
526 mg (52,6 ml) dvakrát denne	500 mg ráno a 500 mg večer

Z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti sa neodporúča podávať Norvir deťom mladším ako 2 roky.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetické údaje preukázali, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

V súčasnosti neexistujú žiadne údaje pre túto skupinu pacientov, preto nie je možné uviesť špecifické odporúčania na dávkovanie. Renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný; preto u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klírensu. Keďže ritonavir sa pevne viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by bol významne eliminovaný hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Porucha funkcie pečene

Ritonavir je primárne metabolizovaný a vylučovaný pečeňou. Farmakokinetické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Ritonavir sa nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Norviru u detí vo veku do 2 rokov sa nestanovila. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2, ale nie je možné urobiť odporúčania pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky iných PI, pozri kontraindikácie v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Ritonavir sa nesmie podávať na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirusová látka pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene.

In vitro a *in vivo* štúdie ukázali, že ritonavir je silným inhibítorom biotransformácií sprostredkovaných CYP3A a CYP2D6. Nasledujúce lieky sú kontraindikované, keď sa podávajú s ritonavírom a pokiaľ nie je uvedené inak, kontraindikácia je založená na schopnosti ritonaviru inhibovať metabolizmus súbežne podávaného lieku, v dôsledku čoho dochádza k zvýšenej expozícii súbežne podávaného lieku a riziku klinicky významných nežiaducich účinkov.

Schopnosť ritonaviru ovplyvňovať enzýmy môže závisieť od dávky. U niektorých liekov môžu byť kontraindikácie významnejšie, keď sa ritonavir používa ako antiretrovirusová látka, ako keď sa ritonavir používa ako liečivo na zlepšenie farmakokinetiky (napr. rifabutin a vorikonazol):

Lieky podľa skupín	Liek v rámci skupiny	Zdôvodnenie
Zvýšenie alebo zníženie hladín súbežne podávaných liekov		
Antagonisty α_1 -adrenoreceptorov	Alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii (pozri časť 4.5).
Analgetiká	Petidín, propoxyfén	Zvýšené koncentrácie norpetidínu a propoxyfénu v plazme. V dôsledku toho, zvýšené riziko vážnej respiračnej depresie alebo hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.
Antianginózne lieky	Ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	Neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.5).
	Venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Antiarytmiká	Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín	Zvýšené koncentrácie amiodarónu, bepridilu, dronedarón, enkainidu, flekainidu, propafenónu, chinidínu v plazme. V dôsledku toho, zvýšené riziko arytmie alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.
Antibiotiká	Kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme.
Fungicída	Vorikonazol	Súbežné podávanie ritonaviru (400 mg dvakrát denne a viac) a vorikonazolu je kontraindikované z dôvodu zníženia koncentrácií vorikonazolu v plazme a nožnej strate účinku (pozri časť 4.5).
Antihistaminiká	Astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko vážnych arytmií spôsobených týmito látkami.
Lieky proti dne	Kolchicín	Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antimykobakteriálne lieky	Rifabutín	Súbežné použitie ritonaviru (500 mg dvakrát denne) podávaného ako antiretrovírusová látka a rifabutínu vzhľadom na zvýšenie koncentrácií rifabutínu v sére a riziko nežiaducich účinkov vrátane uveitídy (pozri časť 4.4). Odporúčania pre použitie ritonaviru podávaného na zlepšenie farmakokinetiky s rifabutínom sú uvedené v časti 4.5.
Antipsychotiká/ neuroleptiká	Lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	Klozapín, pimoizid	Zvýšené koncentrácie klozapínu a pimoizidu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko hematologických abnormalít alebo iných vážnych nežiaducich účinkov spôsobených týmito látkami.

	Kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme môžu viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námeľové alkaloidy	Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Zvýšené koncentrácie námeľových alkaloidov v plazme spôsobujúce akútnu námeľovú toxicitu vrátane vazospazmu a ischémie.
Prokinetiká tráviaceho traktu	Cisaprid	Zvýšená koncentrácia cisapridu v plazme. V dôsledku toho zvýšené riziko vážnych arytmií spôsobených touto látkou.
Látky upravujúce lipidy		
Inhibitory HMG Co-A reductázy	Lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; v dôsledku toho zvýšené riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibitor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	Lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibitor PDE5	Avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikovaný, len ak sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. V dôsledku toho zvýšený potenciál nežiaducich udalostí spojených so sildenafilom (vrátane hypotenzie a synkopy). Súbežné podávanie sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou pozri v časti 4.4 a v časti 4.5.
	Vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
Sedatíva/hypnotiká	Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny midazolam a triazolam	Zvýšené koncentrácie klorazepátu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, perorálneho midazolamu a triazolamu v plazme. V dôsledku toho riziko výraznej sedácie a respiračnej depresie spôsobené týmito látkami. (Upozornenie na parenterálne podávaný midazolam, pozri časť 4.5).
Lieky znižujúce hladinu ritonaviru		
Rastlinný prípravok	Eubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce eubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) z dôvodu rizika zníženia koncentrácií v plazme a zníženia klinických účinkov ritonaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ritonavir nelieči HIV-1 infekciu alebo AIDS. U pacientov, ktorí dostávajú ritonavir alebo akúkoľvek inú antiretrovírusovú terapiu môže pokračovať vývoj oportúnnych infekcií a iných komplikácií HIV-1 infekcie.

Keď sa ritonavir používa ako liečivo na zlepšenie farmakokinetiky spolu s inými PI, je potrebné detailne zvážiť všetky upozornenia a bezpečnostné opatrenia daného PI, riadiť sa súhrnom charakteristických vlastností daného PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo alebo na zlepšenie farmakokinetiky

Pacienti s chronickou hnačkou alebo malabsorpciou

Pri výskyte hnačky sa odporúča pozornejšie sledovanie. Pomerne zvýšený výskyt hnačiek v priebehu liečby ritonavírom môže zhoršovať absorpciu a účinnosť (vplyvom zníženej compliance) ritonavíru alebo iných súbežne podávaných liekov. Závažné pretrvávajúce vracanie a/alebo hnačka spojené s použitím ritonavíru môže tiež zhoršiť funkciu obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča monitorovanie renálnych funkcií.

Hemofília

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe inhibítormi proteáz alebo liečba bola po prerušení znovu začatá. Predpokladá sa kauzálny vzťah, hoci mechanizmus účinku nie je objasnený. Pacienti s hemofiliou majú byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Pankreatitída

Pankreatitídu treba zvážiť, keď klinické príznaky (nauzea, vracanie, abdominálna bolesť) alebo abnormality laboratórnych hodnôt (ako sú zvýšené hodnoty lipázy a amylázy v sére) naznačujú, že môže ísť o pankreatitídu. Pacienti s týmito prejavmi alebo príznakmi musia byť vyšetrení a v prípade stanovenia diagnózy pankreatitídy musí byť liečba Norvirom ukončená (pozri časť 4.8).

Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm

U HIV infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môžu vzniknúť v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (Combination Antiretroviral Therapy, CART) zápalové reakcie na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Zvyčajne sa takéto reakcie pozorujú počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov od začatia liečby CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie apneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Všetky zápalové symptómy sa majú vyhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Ochorenie pečene

Ritonavir sa nesmie podávať pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene (pozri časť 4.2).

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C liečených kombinovanou antiretrovírusovou liečbou existuje zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich účinkov. V prípade súbežnej antiretrovírusovej terapie hepatitídy B alebo C, preštudujte si, prosím, príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s už prítomnou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšený výskyt abnormalít funkcie pečene a majú byť monitorovaní v súlade so štandardným postupom. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Ochorenie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakáva zníženie celkového klírensu, pretože renálny klírens ritonavíru je zanedbateľný (pozri tiež časť 4.2).

Zlyhanie obličiek, poškodenie obličiek, zvýšený kreatinín, hypofosfatémia a proximálna tubulopatia (vrátane Fanconiho syndrómu) boli hlásené s použitím tenofovir dizoproxilfumarátu (DF) v klinickej praxi (pozri časť 4.8).

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Predĺženie PR intervalu

Preukázalo sa, že ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrioventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má Norvir používať s opatnosťou (pozri časť 5.1).

Interakcie s inými liekmi

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo

Keď sa ritonavir používa ako antiretrovírusová látka, musia sa zväžiť nasledujúce upozornenia a opatrenia. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky v hladinách 100 mg a 200 mg, nepredpokladá sa, že nasledujúce upozornenie a opatrenia budú tiež relevantné. Keď sa ritonavir používa na zlepšenie farmakokinetiky, musia sa zväžiť všetky podrobnosti týkajúce sa upozornení a opatrení vzťahujúcich sa na konkrétny PI, preto sa riadte súhrnom charakteristických vlastností, časť 4.4, konkrétneho PI, aby ste zistili, či sú nižšie uvedené informácie relevantné.

Inhibítory PDE5

Zvýšená pozornosť je potrebná, keď sa pacientom užívajúcim ritonavir predpisuje sildenafil alebo tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. Predpokladá sa, že súbežné podávanie ritonaviru s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie, čo môže spôsobiť vznik nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia a prolongovaná erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné používanie avanafilu alebo vardenafilu s ritonavikom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné používanie sildenafilu s ritonavikom je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).

Inhibítory HMG-CoA reductázy

Inhibítory HMG-CoA reductázy, simvastatín a lovastatín, sú vysoko závislé od metabolizmu CYP3A, preto súbežné použitie ritonaviru so simvastatínom alebo lovastatínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné použitie ritonaviru a atorvastatínu, ktorý je v menšej miere metabolizovaný CYP3A, vyžaduje opatnosť a majú sa zväžiť nižšie dávky. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavikom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa používajú s ritonavikom, ktorý sa podáva na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka, majú sa podávať najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a neočakávajú sa interakcie s ritonavikom. Keď je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Kolchicín

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A ako ritonavir (pozri časti 4.3 a 4.5).

Digoxín

Pacientom užívajúcim digoxín sa má ritonavir predpisovať so zvláštnou opatnosťou, pretože pri súbežnom podávaní ritonaviru a digoxínu sa očakáva nárast hladín digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu sa môžu s časom znižovať (pozri časť 4.5).

Pacientom, ktorí už užívali digoxín pred začatím liečby ritonavírom, sa má dávka digoxínu znížiť na polovicu ich bežnej dávky a títo pacienti majú byť dôslednejšie sledovaní ako obyčajne, počas niekoľkých týždňov po začatí súbežného podávania ritonaviru a digoxínu.

Pacientom, ktorí už užívali ritonavir pred začatím liečby digoxínom, sa má digoxín podávať postupne a s väčšou opatnosťou ako zvyčajne. Hladiny digoxínu majú byť počas tohto obdobia monitorované intenzívnejšie ako obyčajne a ak je to potrebné, má sa na základe klinických a elektrokardiografických nálezov a hladín digoxínu upraviť jeho dávka.

Etinylestradiol

Pri používaní ritonaviru v terapeutických alebo nízkych dávkach sa má zvážiť použitie bariérových alebo iných nehormonálnych antikoncepčných metód, pretože ritonavir pravdepodobne znižuje účinok a mení profil krvácania z maternice, keď sa súbežne podáva s kontraceptívami s obsahom estradiolu.

Glukokortikoidy

Neodporúča sa súbežné používanie ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov metabolizovaných CYP3A4, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Trazodón

Pacientom užívajúcim trazodón sa má ritonavir predpisovať so zvláštnou opatnosťou. Trazodón je substrátom pre CYP3A4 a pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva zvýšenie hladín trazodónu. Nežiaduce reakcie, ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa boli hlásené z klinických štúdií, v ktorých sa pozorovali interakcie po podaní jednej dávky zdravým dobrovoľníkom (pozri časť 4.5).

Rivaroxabán

U pacientov užívajúcich rivaroxabán sa neodporúča používať ritonavir vzhľadom na riziko zvýšeného krvácania (pozri časť 4.5).

Riociguát

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície riociguátu (pozri časť 4.5).

Vorapaxar

Súbežné užívanie ritonaviru sa neodporúča z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície vorapaxaru (pozri časť 4.5).

Bedachilín

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s ritonavírom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre bedachilín).

Delamanid

Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Profily interakcií inhibítorov HIV proteáz, súbežne podávaných s nízkymi dávkami ritonaviru, závisia od špecifickosti súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Mechanizmus a potenciálny mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií PI je opísaný v časti 4.5. Prosím, zväzte tiež súhrn charakteristických vlastností daného posilneného PI.

Sachinavir

Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne sa nemajú užívať. Ukázalo sa, že vyššie dávky ritonaviru spôsobujú zvýšený výskyt nežiaducich reakcií. Súbežné podávanie sachinaviru a ritonaviru viedlo k závažným nežiaducim reakciám, najmä k diabetickej ketoacidóze a ochoreniam pečene, predovšetkým u pacientov s už prítomným ochorením pečene.

Sachinavir/ritonavir sa nemajú podávať spolu s rifampicínom z dôvodu rizika ťažkej hepatotoxicity (prejavujúca sa zvýšenými hepatálnymi transaminázami) pri súčasnom podaní týchto troch liekov (pozri časť 4.5).

Tipranavir

Súbežné podávanie tipranaviru s 200 mg ritonaviru bolo spojené s hláseniami klinickej hepatitídy a hepatálnej dekompenzácie, v niektorých prípadoch s fatálnym následkom. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo hepatitídou C sa vyžaduje mimoriadna opatrnosť, nakoľko u týchto pacientov je zvýšené riziko hepatotoxicity.

Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať, pretože sa môže pozmeniť účinnosť tejto kombinácie.

Fosamprenavir

Súbežné podávanie fosamprenaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil tejto kombinácie, preto sa neodporúča.

Atazanavir

Súbežné podávanie atazanaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg jedenkrát denne nebolo klinicky vyhodnotené. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil atazanaviru (kardiologické príhody, hyperbilirubinémia), preto sa neodporúča. Len v prípade, že sa atazanavir s ritonavírom podávajú súbežne s efavirenzom, môže sa zväziť zvýšenie dávky ritonaviru na 200 mg jedenkrát denne. V tomto prípade je potrebné dôkladné klinické monitorovanie. Podrobnejšie údaje - pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre atazanavir.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusové liečivo

Ritonavir má vysokú afinitu k niekoľkým izoformám cytochrómu P450 (CYP) a môže inhibovať oxidáciu v nasledujúcom poradí: CYP3A4 > CYP2D6. Súbežné podávanie ritonaviru a liekov metabolizovaných hlavne CYP3A môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií iných liekov, ktoré môžu zvýšiť alebo predĺžiť jeho liečebné a vedľajšie účinky. U niektorých vybraných liekov (napr. alprazolam) sa môžu inhibičné účinky ritonaviru na CYP3A4 časom znižovať. Ritonavir má tiež vysokú afinitu k P-glykoproteínu a môže inhibovať účinok tohto prenášača. Inhibičný účinok ritonaviru (s alebo bez iných inhibítorov proteáz) na aktivitu P-gp sa môže časom znižovať (napr. digoxín a fexofenadín – pozri tabuľku „Účinky ritonaviru na non-antiretrovírusové lieky“ nižšie).

Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu a oxidáciu prostredníctvom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 a tým zvyšovať biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných týmito cestami, čo môže mať za následok zníženie systémovej expozície týmto liekom, čo môže znížiť alebo skrátiť ich liečebný účinok.

Dôležité informácie týkajúce sa liekových interakcií pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Lieky ovplyvňujúce hladiny ritonaviru

Súbežné užívanie rastlinných prípravkov, obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), môže spôsobiť zníženie hladiny ritonaviru v sére. Toto je zapríčinené indukciou metabolických enzýmov ľubovníkom bodkovaným. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa preto nesmú používať v kombinácii s ritonavírom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, jeho užívanie sa má ukončiť a ak je možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny ritonaviru sa po skončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť a môže byť potrebné upraviť dávku ritonaviru. Enzymatická indukcia pretrváva minimálne 2 týždne po skončení podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3).

Sérové hladiny ritonaviru môžu byť ovplyvnené súbežným podávaním vybraných liekov (napr. delavirdin, efavirenz, fenytoín a rifampicín). Tieto interakcie sú uvedené v tabuľkách liekových interakcií nižšie.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené použitím ritonaviru

V tabuľke nižšie sú uvedené interakcie medzi ritonavírom a inhibítormi proteáz, antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz a inými non-antiretrovírusovými liekmi. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

Interakcie liekov – ritonavir s inhibítormi proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 à 12 h	100 à 12 h	Amprenavir ¹	↑ 64 %	↑ 5-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny amprenaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť pri podávaní 600 mg amprenaviru dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre amprenavir.					
Atazanavir	300 à 24 h	100 à 24 h	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86 % ↑ 2-krát	↑ 11-krát ↑ 3-7-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny atazanaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť pri podávaní 300 mg atazanaviru jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne u liečených pacientov. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre atazanavir.					
Darunavir	600, jednorazová dávka	100 à 12h	Darunavir	↑ 14-krát	
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie darunaviru následkom inhibície CYP3A. Aby sa zabezpečil liečebný účinok darunaviru, musí byť podaný s ritonavírom. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s darunavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre darunavir.					
Fosamprenavir	700 à 12 h	100 à 12 h	Amprenavir	↑ 2,4-krát	↑ 11-krát
Ritonavir zvyšuje hladiny amprenaviru v sére (z fosamprenaviru) v dôsledku inhibície CYP3A4. Fosamprenavir sa musí podávať s ritonavírom, aby sa prejavil jeho terapeutický účinok. Klinické štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť fosamprenaviru 700 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Dávky ritonaviru vyššie ako 100 mg dvakrát denne s fosamprenavírom sa neštudovali. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre fosamprenavir.					
Indinavir	800 à 12 h	100 à 12 h	Indinavir ³	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 à 12 h	400 à 12 h	Indinavir ³	↔	↑ 4-krát
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje hladiny indinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu vzhľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne. Pri súbežnom podávaní ritonaviru (100 mg dvakrát denne) a indinaviru (800 mg dvakrát denne) je potrebná opatrnosť, pretože sa môže zvýšiť riziko vzniku nefrolitiázy.

Nelfinavir	1250 à 12 h	100 à 12 h	Nelfinavir	↑ 20 až 39 %	ND
	750, jednorazová dávka	500 à 12 h	Nelfinavir	↑ 152 %	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje hladiny nelfinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Neurčilo sa vhodné dávkovanie pre túto kombináciu vzhľadom na bezpečnosť a účinnosť. Minimálny prínos zlepšenia farmakokinetiky pôsobením ritonaviru sa dosiahne pri dávkach vyšších ako 100 mg dvakrát denne.

Sachinavir	1000 à 12 h	100 à 12 h	Sachinavir ⁴	↑ 15-krát	↑ 5-krát
			Ritonavir	↔	↔
	400 à 12 h	400 à 12 h	Sachinavir ⁴	↑ 17-krát	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir zvyšuje hladiny sachinaviru v sére v dôsledku inhibície CYP3A4. Sachinavir sa má podávať len v kombinácii s ritonavírom. Ritonavir 100 mg dvakrát denne so sachinavirom 1000 mg dvakrát denne spôsobuje systémovú expozíciu sachinaviru trvajúcu viac ako 24 hodín, ktorá je podobná alebo vyššia ako sa dosiahne pri podávaní sachinaviru 1200 mg trikrát denne bez ritonaviru.

V klinickej štúdií skúmajúcej interakcie rifampicínu 600 mg jedenkrát denne a sachinaviru 1000 mg s ritonavírom 100 mg dvakrát denne u zdravých dobrovoľníkov sa pozorovala ťažká hepatocelulárna toxicita až s > 20-násobnými zvýšeniami transaminázy nad hornú hranicu normálnej hodnoty po 1 až 5 dňoch súbežného podávania. Z dôvodu rizika ťažkej hepatotoxicity sa sachinavir/ritonavir nemajú podávať spolu s rifampicínom.

Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností pre sachinavir.

Tipranavir	500 à 12 h	200 à 12 h	Tipranavir	↑ 11-krát	↑ 29-krát
			Ritonavir	↓ 40 %	ND

Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie tipranaviru následkom inhibície CYP3A. Tipranavir sa musí podávať s nízkou dávkou ritonaviru na zabezpečenie jeho terapeutického účinku. Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg dvakrát denne sa nesmú používať s tipranavirom, pretože sa môže zmeniť účinok tejto kombinácie. Ďalšie informácie pre lekárov sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tipranavir.

ND (Not Determined): nestanovené.

1. Prekrížená štúdia založená na porovnávaní s 1200 mg amprenaviru dvakrát denne, samotný.
2. Prekrížená štúdia založená na porovnávaní so 400 mg atazanaviru jedenkrát denne, samotný.
3. Prekrížená štúdia založená na porovnávaní s 800 mg indinaviru trikrát denne, samotný.
4. Prekrížená štúdia založená na porovnávaní so 600 mg sachinaviru trikrát denne, samotný.

Interakcie liekov – ritonavir s antiretrovírusovými látkami inými ako inhibítory proteáz

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Hodnotený liek	AUC	C _{min}
Didanozín	200 à 12 h	600 à 12 h 2 h neskôr	Didanozín	↓ 13 %	↔
Pretože ritonavir sa odporúča užívať s jedlom a didanozín sa má užívať nalačno, dávkovanie má byť zvlášť s odstupom 2,5 h. Úprava dávkovania nie je potrebná.					
Delavirdín	400 à 8 h	600 à 12 h	Delavirdín ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50 %	↑ 75 %
Na základe porovnania s údajmi z predchádzajúceho obdobia sa nepredpokladalo, že ritonavir ovplyvňuje farmakokinetiku delavirdínu. Ak sa užíva v kombinácii s delavirdínom, je potrebné zvážiť zníženie dávky ritonaviru.					
Efavirenz	600 à 24 h	500 à 12 h	Efavirenz	↑ 21 %	
			Ritonavir	↑ 17 %	
Keď sa efavirenz súbežne podával s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou, pozoroval sa zvýšený výskyt nežiaducich účinkov (napr. závrat, nauzea, parestézia) a laboratórnych abnormalít (zvýšenie pečeneových enzýmov).					
Maravirok	100 à 12 h	100 à 12 h	Maravirok	↑ 161 %	↑ 28 %
Ritonavir zvyšuje sérové koncentrácie maraviroku následkom inhibície CYP3A. Maravirok sa môže podávať s ritonavírom na zvýšenie expozície maraviroku. Ďalšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností pre maravirok.					
Nevirapín	200 à 12 h	600 à 12 h	Nevirapín	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔

Súbežné podávanie ritonaviru s nevirapínom nevedie ku klinicky významným zmenám farmakokinetiky nevirapínu alebo ritonaviru.

Raltegravir	400, jednorazová dávka	100 à 12 h	Raltegravir	↓ 16 %	↓ 1 %
Súbežné podávanie ritonaviru a raltegraviru má za následok malé zníženie hladín raltegraviru.					
Zidovudín	200 à 8 h	300 à 6 h	Zidovudín	↓ 25 %	ND
Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu zidovudínu, čo sa prejaví miernym znížením hladín zidovudínu. Úprava dávkovania nie je potrebná.					
ND (Not determined): nestanovené					
1. Založené na porovnaní s paralelnou skupinou.					

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antagonisty α_1-adrenoreceptorov				
Alfuzosín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií alfuzosínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Deriváty amfetamínu				
Amfetamín	Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií amfetamínu a jeho derivátov. Keď sa tieto lieky podávajú súbežne s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
Analgetiká				
Buprenorfín	16 à 24 h	100 à 12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprenorfín			↑ 33 %	↑ 108 %
Glukurónové metabolity			↔	↔
Zvýšenia plazmatických hladín buprenorfinu a jeho aktívnych metabolitov nevedli ku klinicky významným farmakodynamickým zmenám v skupine pacientov tolerujúcich opioid. Nie je preto potrebná úprava dávky buprenorfinu alebo ritonaviru, keď sa tieto dve liečivá podávajú spolu. Ak sa ritonavir používa v kombinácii s iným inhibítorom proteázy a buprenorfinom, informácia o špecifickom dávkovaní sa má overiť v SPC súbežne podávaného inhibítora proteázy.				
Petidín, propoxyfén	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií norpetidínu a propoxyfénu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Fentanyl	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií fentanylu v plazme. Keď sa fentanyl súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (vrátane respiračnej depresie).			
Metadon ¹	5, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
Zvýšenie dávky metadonu môže byť potrebné, ak sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky v dôsledku indukcie glukuronidácie. V závislosti od klinickej odpovede pacienta na liečbu metadonom sa má zvážiť úprava dávkovania.				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Morfin			Pri súbežnom podávaní ritonaviru ako antiretrovírusovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky môže dochádzať k zníženiu hladín morfinu v dôsledku indukcie glukuronidácie.	

Antianginózne lieky

Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu. Súbežné podávanie s ranolazínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
-----------	---	--	--	--

Antiarytmiká

Amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobuje zvýšenie koncentrácií amiodaronu, beperidilu, dronedarón, enkainidu, flekainidu, propafenónu a chinidínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Digoxín	0,5 jedna i.v. dávka	300 à 12 h, 3 dni	↑ 86 %	ND
	0,4 jedna perorálna dávka	200 à 12 h, 13 dní	↑ 22 %	↔
	Príčinou tejto interakcie môže byť ritonavírom, podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, vyvolaná modifikácia P-glykoproteínom sprostredkovaného efluxu digoxínu. Zvýšené hladiny digoxínu pozorované u pacientov užívajúcich ritonavir môžu časom klesať v dôsledku vzniku indukcie (pozri časť 4.4).			

Antiastmatická

Teofylín ¹	3 mg/kg à 8 h	500 à 12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
	Pri súbežnom podávaní teofylínu a ritonaviru môže byť potrebné zvýšenie dávky teofylínu v dôsledku indukcie CYP1A2.			

Protinádorové lieky a inhibítory kináz

Afatinib	20 mg, jednorazová dávka	200 à 12 h/1 h pred	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 à 12 h/ súbežne podávaná	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, jednorazová dávka	200 à 12 h/6 h po	↑ 11 %	↑ 5 %
	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a silnej inhibície P-gp ritonavírom. Miera zvýšenia AUC a C _{max} závisí od načasovania podávania ritonaviru. Pri súbežnom podávaní afatinibu s Norvirom je nutná opatnosť (pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib). Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.			

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Abemaciklib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom.	
			Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Norviru. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.	
Apalutamid			Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii ritonaviru a potenciálnej strate virologickej odpovede. Okrem toho, sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže viesť k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu.	
			Súbežné užívanie ritonaviru s apalutamidom sa neodporúča.	
Ceritinib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Norvirom je nutná opatnosť. Odporúčania pre úpravu dávkovania pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.	
Dasatinib, nilotinib, vinkristín, vinblastín			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené, keď sa podajú spolu s ritonavírom, čo má za následok potenciál zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.	
Enkorafenib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v prípade súbežného podávania s ritonavírom, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a ritonaviru. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti-	
Fostamatinib			Súbežné podávanie fostamatinibu s ritonavírom môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.	
Ibrutinib			Sérové koncentrácie ibrutinibu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Súbežné podávanie ibrutinibu a ritonaviru sa neodporúča. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a ritonavir sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.	
Neratinib			Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom.	
			Súbežné používanie neratinibu a Norviru je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).	

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Venetoklax				
<p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax).</p> <p>U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75%, ak sa používa so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax).</p>				

Antikoagulanciá

Dabigatran-etexilát Edoxabán				
<p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície P-gp ritonavírom. Klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky priamych perorálnych antikoagulancií (direct oral anticoagulants, DOAC) sa má zvažovať, keď sa DOAC transportovaný P-gp, ale nemetabolizovaný CYP3A, vrátane dabigatran-etexilátu a edoxabánu, podáva súbežne s ritonavírom.</p>				
Rivaroxabán	10, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 153 %	↑ 55 %
<p>Inhibícia CYP3A a P-gp vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám a farmakodynamickým účinkom rivaroxabánu, čo môže mať za následok zvýšené riziko krvácania. Preto sa neodporúča použitie ritonaviru u pacientov užívajúcich rivaroxabán.</p>				
Vorapaxar				
<p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom. Súbežné podávanie vorapaxaru a Norviru sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre vorapaxar).</p>				
Warfarín S-warfarín R-warfarín	5, jednorazová dávka	400 à 12 h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
<p>Indukcia CYP1A2 a CYP2C9 viedla k zníženiu hladín R-warfarínu, kým u S-warfarínu sa zaznamenal len malý farmakokinetický účinok, keď sa podáva s ritonavírom. Zníženie hladín R-warfarínu môže spôsobiť zníženie antikoagulácie, preto sa odporúča monitorovanie antikoagulačných parametrov pri súbežnom podávaní warfarínu s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.</p>				

Antikonvulzíva

Karbamazepín				
<p>Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa predpokladá zvýšenie koncentrácií karbamazepínu v plazme. Pri súbežnom podávaní karbamazepínu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.</p>				
Divalprox, lamotrigín, fenytoín				
<p>Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií antikonvulzív v plazme. Pri súbežnom podávaní týchto látok s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť hladiny ritonaviru v sére.</p>				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antidepressíva				
Amitriptylín, fluoxetín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín	Ritonavir podávaný ako antiretrovirová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií imipramínu, amitriptylínu, nortriptylínu, fluoxetínu, paroxetínu alebo sertralínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovirovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
Dezipramín	100, jednorazová perorálna dávka	500 à 12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	AUC a C _{max} 2-hydroxy metabolitu boli znížené o 15, resp. 67 %. Keď sa podáva súbežne s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou, odporúča sa zníženie dávky dezipramínu.			
Trazodón	50, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 2,4-krát	↑ 34 %
	Zaznamenal sa zvýšený výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s trazodónom, keď sa podával s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Keď sa trazodón podáva s ritonavírom, má sa táto kombinácia používať s opatnosťou, liečbu začať najnižšou dávkou trazodónu a monitorovať ako klinickú odpoveď, tak aj toleranciu.			
Lieky proti dne				
Kolchicín	Pri súbežnom podávaní s ritonavírom sa očakáva nárast koncentrácií kolchicínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene, liečených kolchicínom a ritonavírom (CYP3A a P-gp inhibícia), sa zaznamenali život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie (pozri časti 4.3 a 4.4). Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.			
Antihistaminiká				
Astemizol, terfenadín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií astemizolu a terfenadínu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Fexofenadín	Ritonavir môže pozmeniť P-glykoproteínom sprostredkovaný eflux fexofenadínu, keď sa podáva ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, čo sa prejaví zvýšenými koncentraciami fexofenadínu. Zvýšené hladiny fexofenadínu sa môžu časom znížiť v dôsledku vývoja indukcie.			
Loratadín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií loratadínu v plazme. Keď sa loratidín súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa dôsledné monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antiinfektíva				
Kyselina fusidová	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií kyseliny fusidovej a ritonaviru v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Rifabutin ¹	150 denne	500 à 12 h	↑ 4-krát	↑ 2,5-krát
gMetabolit 25- <i>O</i> -desacetylirifabutin			↑ 38-krát	↑ 16-krát
	Vzhľadom na výrazné zvýšenie AUC rifabutínu, súbežné užívanie rifabutínu s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou je kontraindikované (pozri časť 4.3). Zníženie dávky rifabutínu na 150 mg 3-krát týždenne môže byť indikované pre vybraný PI, keď sa súbežne podáva s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky. Špecifické odporúčania sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz. Riad'te sa oficiálnymi pokynmi na vhodnú liečbu tuberkulózy u pacientov s HIV.			
Rifampicín	Aj keď rifampicín môže ovplyvniť metabolizmus ritonaviru, obmedzené údaje naznačujú, že keď sa vysoké dávky ritonaviru (600 mg dvakrát denne) podávajú súbežne s rifampicínom, dodatočný indukčný účinok rifampicínu (popri indukčnom účinku samotného ritonaviru) je malý a nemusí mať žiadny klinicky závažný účinok na hladiny ritonaviru pri monoterapii vysokými dávkami. Účinok ritonaviru na rifampicín nie je známy.			
Vorikonazol	200 à 12 h 200 à 12 h	400 à 12 h 100 à 12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %
	Súbežné použitie ritonaviru podávaného ako antiretrovírusová látka a vorikonazolu je kontraindikované vzhľadom na zníženie koncentrácií vorikonazolu (pozri časť 4.3). Vorikonazol sa nemá podávať súbežne s ritonavírom na zlepšenie farmakokinetiky, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neopravňuje jeho použitie.			
Atovachon	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka indukuje glukuronidáciu, v dôsledku čoho sa očakáva zníženie koncentrácií atovachonu. Keď sa atovachon súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov.			
Bedachilín	Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdii s jednorazovou dávkou bedachilínu a opakovanými dávkami lopinaviru/ritonaviru bola AUC bedachilínu zvýšená o 22 %. Toto zvýšenie pravdepodobne spôsobil ritonavir a výraznejší účinok sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní. Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s ritonavírom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre bedachilín).			
Klaritromycín	500 à 12 h	200 à 8 h	↑ 77 %	↑ 31 %
Metabolit 14-OH klaritromycín			↓ 100 %	↓ 99 %

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
			U pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebné zníženie dávky vzhľadom na široké terapeutické okno klaritromycínu. Dávky klaritromycínu vyššie ako 1 g denne sa nemajú súbežne používať s ritonavírom podávaným ako antiretrovírusová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zväziť zníženie dávky klaritromycínu: u pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 60 ml/min má byť dávka znížená o 50%, u pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min má byť dávka znížená o 75 %	
Delamanid			Nie sú dostupné žiadne interakčné štúdie iba s ritonavírom. V interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie delamanidu 100 mg dvakrát denne a lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne po dobu 14 dní k zvýšeniu expozície metabolitu delamanidu DM-6705 o 30%. Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s ritonavírom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).	
Erytromycín, itraconazol			Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií erytromycínu a itraconazolu v plazme. Keď sa erytromycín alebo itraconazol súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.	
Ketokonazol	200 denne	500 à 12 h	↑ 3,4-krát	↑ 55 %
			Ritonavir inhibuje metabolizmus ketokonazolu prostredníctvom CYP3A. Vzhľadom na zvýšený výskyt gastrointestinálnych a hepatálnych nežiaducich účinkov má sa zväziť zníženie dávky ketokonazolu, keď sa súbežne podáva s ritonavírom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky.	
Sulfametoxazol/trimetoprim ²	800/160, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
			Úprava dávkovania sulfametoxazolu/trimetoprimu počas súbežnej liečby s ritonavírom sa nevyžaduje.	

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Antipsychotiká/Neuroleptiká				
Klozapín, pimozyd	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klozapínu alebo pimozidu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazín	Ritonavir podávaný ako antiretrovírusová látka pravdepodobne inhibuje CYP2D6, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií haloperidolu, risperidonu a tioridazínu. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s antiretrovírusovými dávkami ritonaviru, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu. Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu. Súbežné podávanie Norviru a kvetiapínu môže zvýšiť toxicitu kvetiapínu, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Agonista β2 (dlhodobo pôsobiaci)				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 v dôsledku čoho sa očakáva výrazne zvýšenie koncentrácií salmeterolu v plazme. Preto sa neodporúča súbežné používanie.			
Antagonisty kalciových kanálov				
Amlodipín, diltiazem, nifedipín	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií antagonistov kalciových kanálov v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Antagonisty endotelínu				
Bosentan	Pri súbežnom podávaní bosentanu a ritonaviru môže dôjsť k zvýšeniu maximálnych koncentrácií (C _{max}) bosentanu v rovnovážnom stave a plochy pod krivkou (AUC).			
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp ritonavírom. Súbežné podávanie riociguátu s Norvirom sa neodporúča (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností pre riociguát).			
Námel'ové alkaloidy				
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií námel'ových alkaloidov v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Prokinetiká tráviaceho traktu				
Cisaprid	Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií cisapridu v plazme, preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)				
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B ritonavírom. Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Norviru sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.			
Inhibítory HCV proteázy				
Simeprevir	200 à denne	100 à 12 h	↑ 7,2-krát	↑ 4,7-krát
Ritonavir zvyšuje plazmatické koncentrácie simepreviru v dôsledku inhibície CYP3A4. Neodporúča sa súbežné podávanie ritonaviru so simeprevirom.				
Inhibítory HMG Co-A reduktázy				
Atorvastatín, fluvastatín, lovastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín	U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktoré sú značne závislé od metabolizmu CYP3A, ako sú lovastatín a simvastatín, sa predpokladá výrazné zvýšenie ich plazmatických koncentrácií, keď sa súbežne podávajú s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky. Pretože zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu môžu spôsobiť predispozíciu pacientov k myopatii, vrátane rhabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s ritonavírom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Atorvastatín je menej závislý od metabolizmu CYP3A. Zatiaľ čo eliminácia rosuvastatínu nezávisí od CYP3A, pri súbežnom podávaní s ritonavírom bola hlásená zvýšená expozícia rosuvastatínu. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, ale môže byť výsledkom inhibície prenášača. Keď sa užíva s ritonavírom podávaným na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka, majú sa použiť čo možno najnižšie dávky atorvastatínu alebo rosuvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nezávisí od CYP3A a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reduktázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.			
Hormonálne kontraceptíva				
Etinylestradiol	50 µg, jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
Vzhľadom na zníženie koncentrácií etinylestradiolu pri súbežnom používaní s ritonavírom, podávaným ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky, majú sa zvážiť bariérové alebo iné nehormonálne antikoncepčné metódy. Ritonavir pravdepodobne mení profil krvácania z maternice a znižuje účinnosť kontraceptív obsahujúcich estradiol (pozri časť 4.4).				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovirové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Imunosupresíva				
Cyklosporín, takrolimus, everolimus	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovirová látka inhibuje CYP3A4, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií cyklosporínu, takrolimu a everolimu v plazme. Keď sa tieto lieky súbežne podávajú s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Látky upravujúce lipidy				
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A ritonavírom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu. Súbežné použitie Norviru s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností pre lomitapid) (pozri časť 4.3).			
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)				
Avanafil	50, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 13-krát	↑ 2,4-krát
	Súbežné podávanie avanafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			
Sildenafil	100, jednorazová dávka	500 à 12 h	↑ 11-krát	↑ 4-krát
	Pri súbežnom používaní sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom podávaným ako antiretrovirová látka alebo na zlepšenie farmakokinetiky je potrebná opatrnosť a dávky sildenafilu nemajú v žiadnom prípade presiahnuť 25 mg za 48 hodín (pozri tiež časť 4.4). Súbežné podávanie sildenafilu s ritonavírom je kontraindikované u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (pozri časť 4.3).			
Tadalafil	20, jednorazová dávka	200 à 12 h	↑ 124 %	↔
	Pri súbežnom podávaní tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie s ritonavírom ako antiretrovirovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky sa vyžaduje opatrnosť pri znížení dávok a to nie viac ako 10 mg tadalafilu každých 72 hodín, so zvýšeným monitorovaním nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).			
	Súbežné podávanie tadalafilu s ritonavírom u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre tadalafil.			
Vardenafil	5, jednorazová dávka	600 à 12 h	↑ 49-krát	↑ 13-krát
	Súbežné používanie vardenafilu s ritonavírom je kontraindikované (pozri časť 4.3).			

Sedatíva/hypnotiká

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, perorálny a parenterálny midazolam				
	<p>Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií klorazepátu, diazepamu, estazolamu a flurazepamu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3). Midazolam je značne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Norvirom môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna interakčná lieková štúdia o súbežnom podávaní Norviru s benzodiazepínmi. Na základe údajov týkajúcich sa iných CYP3A4 inhibítorov sa dá očakávať, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podá perorálne. Preto sa Norvir nemá podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Norviru a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Údaje o súčasnom použití parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteáz naznačujú možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak je Norvir podávaný spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.</p>			
Triazolam	0,125; jednorazová dávka	200, 4 dávky	↑ >20-krát	↑ 87 %
	<p>Súbežné podávanie ritonaviru pravdepodobne spôsobí zvýšenie koncentrácií triazolamu v plazme, a preto je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>			
Petidín	50, perorálne jednorazová dávka	500 à 12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Metabolit norpetidín			↑ 47 %	↑ 87 %
	<p>Použitie petidínu a ritonaviru je kontraindikované, vzhľadom na zvýšené koncentrácie metabolitu, norpetidínu, ktorý má analgetický aj stimulačný účinok na CNS. Zvýšenie koncentrácií norpetidínu môže zvýšiť riziko účinkov na CNS (napr. kŕče), pozri časť 4.3.</p>			
Alprazolam	1, jednorazová dávka	200 à 12 h, 2 dni 500 à 12 h, 10 dni	↑ 2,5-krát ↓ 12 %	↔ ↓ 16 %
	<p>Metabolizmus alprazolamu bol inhibovaný na začiatku liečby ritonavírom. Nepozoroval sa žiaden inhibičný účinok spôsobený ritonavírom po 10 dňoch užívania ritonaviru. Opatnosť je potrebná počas prvých niekoľkých dní, keď sa ritonavir súbežne podáva s alprazolamom ako antiretrovírusovou látkou alebo na zlepšenie farmakokinetiky, predtým ako dôjde k indukčnému vplyvu na metabolizmus alprazolamu.</p>			
Buspirón				
	<p>Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií buspirónu v plazme. Keď sa buspirón súbežne podáva s ritonavírom, odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.</p>			

Lieky na spanie

Zolpidem	5	200, 4 dávky	↑ 28 %	↑ 22 %
----------	---	--------------	--------	--------

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Zolpidem a ritonavir sa majú súbežne podávať s opatnosťou pri pozornom sledovaní nadmerných sedatívnych účinkov.				

Lieky na odvykanie od fajčenia

Bupropión	150	100 à 12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 à 12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
Bupropión je primárne metabolizovaný CYP2B6. Očakáva sa, že súbežné podávanie bupropiónu s opakovanými dávkami ritonaviru zníži hladiny bupropiónu. Predpokladá sa, že tieto účinky sú prejavom indukcie metabolizmu bupropiónu. Pretože sa ale preukázalo, že ritonavir <i>in vitro</i> inhibuje CYP2B6, odporúčaná dávka bupropiónu sa nemá prekročiť. Na rozdiel od dlhodobého podávania ritonaviru s bupropiónom sa po krátkodobom podaní nízkych dávok ritonaviru (200 mg dvakrát denne počas 2 dní) nepreukázala žiadna významná interakcia, čo naznačuje, že zníženie koncentrácií bupropiónu môže nastúpiť niekoľko dní po začiatku súbežného podávania ritonaviru.				

Steroidy

Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (vo vyššie uvedenej štúdii bolo uvedené zníženie hladín kortizolu v plazme o 86 %), sa hlásili u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; podobné účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A, napr. budezonid a triamcinolón. Vzhľadom na to sa neodporúča súbežné podávanie ritonaviru ako antiretrovírusovej látky alebo na zlepšenie farmakokinetiky a glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôsledným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov môže byť potrebné postupné znižovanie dávky počas dlhšieho obdobia.			
Dexametazón	Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky alebo ako antiretrovírusová látka inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa očakáva zvýšenie koncentrácií dexametazónu v plazme. Pri súbežnom podávaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.			
Prednizolón	20	200 à 12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov. AUC metabolitu prednizolónu sa zvýšila o 37 a 28 % po 4, resp. 14 dňoch s ritonavírom.				

Účinky ritonaviru na súbežne podávané non-antiretrovírusové lieky

Súbežne podávaný liek	Dávka súbežne podávaného lieku (mg)	Dávka NORVIRU (mg)	Účinok na súbežne podávaný liek AUC	Účinok na súbežne podávaný liek C _{max}
Substitučná liečba hormónom štítnej žľazy				
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom. V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby ritonavírom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).			
ND (Not Determined): nestanovené				
1. Na základe porovnania s paralelnou skupinou. 2. Sulfametoxazol bol súbežne podávaný s trimetoprimom.				

Pri súbežnom podávaní ritonaviru s dizopyramidom, mexiletínom alebo nefazodónom boli hlásené kardiologické a neurologické príhody. Nie je možné vylúčiť možnosť liekových interakcií.

Vzhľadom na vyššie uvedené, keďže ritonavir sa pevne viaže na bielkoviny, treba zvážiť možnosť zvýšených terapeutických alebo toxických účinkov pri jeho vytesnení z väzby súbežne podávaným liekom.

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Dôležité informácie o liekových interakciách pri použití ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky sú tiež uvedené v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného inhibítora proteáz.

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisty H₂-receptorov

Inhibítory protónovej pumpy a antagonisty H₂-receptorov (napr. omeprazol alebo ranitidín) môžu znížiť koncentrácie súbežne podávaných inhibítorov proteázy. Špecifické informácie týkajúce sa dopadu súbežného podávania antacid, pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre súbežne podávaný inhibítor proteázy. Na základe interakčných štúdií s ritonavírom podávaným na posilnenie inhibítorov proteáz (lopinavir/ritonavir, atazanavir), súbežné podávanie omeprazolu alebo ranitidínu významne nemoďifikuje účinnosť ritonaviru podávaného na zlepšenie farmakokinetických vlastností napriek miernej zmene expozície (asi 6 - 18 %).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Počas gravidity bol vystavený účinku ritonaviru veľký počet gravidných žien (6100 živonarodených); z toho 2800 živonarodených bolo vystavených počas prvého trimestra. Tieto údaje sa väčšinou vzťahujú na expozície, pri ktorých sa ritonavir použil v kombinovanej liečbe a nie v terapeutických dávkach ritonaviru ale v nižších dávkach na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteáz. Tieto údaje nepreukázali zvýšenie podielu vrodených chýb v porovnaní s podielom pozorovaným v systémoch zisťovania vrodených chýb v populácii. Údaje u zvierat preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Norvir sa môže používať počas tehotenstva, ak je to klinicky potrebné.

Ritonavir nepriaznivo interaguje s perorálnymi kontraceptívami. Preto sa počas liečby má používať alternatívna, účinná a bezpečná metóda antikoncepcie.

Dojčenie

Obmedzené publikované údaje uvádzajú, že ritonavir je prítomný v ľudskom mlieku.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o účinkoch ritonaviru na dojčené dieťa alebo o účinkoch lieku na tvorbu mlieka. Kvôli možnosti (1) prenosu HIV (u HIV-negatívnych detí), (2) rozvoja vírusovej rezistencie (u HIV-positívnych detí) a (3) závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, ženy žijúce s HIV nesmú dojsť svoje deti, ak užívajú Norvir.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ritonaviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky ritonaviru na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat je známy nežiaduci účinok, čo sa má brať do úvahy pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Nežiaduce účinky súvisiace s použitím ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky závisia od špecifickosti súbežne podávaného PI. Nežiaduce účinky sú uvedené v SPC špecifického súbežne podávaného PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovirové liečivo

Nežiaduce účinky z klinických skúšaní a postmarketingové skúsenosti u dospelých pacientov

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov, ktorí dostávali ritonavir samostatne alebo v kombinácii s inými antiretrovirovými liekmi boli gastrointestinálne (vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, bolesti brucha (v hornej a spodnej časti)), neurologické poruchy (vrátane parestézie a orálnej parestézie) a únava/asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie miernej až závažnej intenzity s možným alebo pravdepodobným vzťahom k ritonaviru. V rámci každej skupiny frekvencií nežiaduce účinky sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Účinky uvedené ako s neznámou frekvenciou sa zistili počas postmarketingového sledovania.

Nežiaduce účinky z klinických štúdií a postmarketingového sledovania u dospelých pacientov		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Zníženie leukocytov, zníženie hemoglobínu, zníženie neutrofilov, zvýšenie eozinofilov, trombocytopenia
	Menej časté	Zvýšenie neutrofilov
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita vrátane žihľavky a edému obličaja
	Zriedkavé	Anafylaxia

Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Menej časté Zriedkavé	Hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, dna, opuch a periférny opuch, dehydratácia (zvyčajne spojená s gastrointestinálnymi príznakmi) Diabetes mellitus Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Časté	Dysgeúzia, orálna a periférna parestézia, bolesť hlavy, závrat, periférna neuropatia Insomnia, anxieta, zmätenosť, poruchy pozornosti, synkopa, záchvat
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie, periférny chlad
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Faryngitída, orofaryngeálna bolesť, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté	Abdominálna bolesť (v hornej a spodnej časti), nauzea, hnačka (vrátane ťažkej s nerovnováhou elektrolytov), vracanie, dyspepsia Anorexia, flatulencia, tvorba vredov v ústach, gastrointestinálne krvácanie, refluxná choroba pažeráka, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatitída (vrátane zvýšenia AST, ALT, GGT), zvýšenie bilirubínu v krvi (vrátane žltacky)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Časté Zriedkavé	Pruritus, vyrážka (vrátane erytematóznej a makulopapulóznej) Akné Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Časté	Artralgia a bolesť chrbta Myozitída, rabdomyolýza, myalgia, myopatia/zvýšenie CPK
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Menej časté	Zvýšené močenie, porucha funkcie obličiek (napr. oligúria, zvýšenie kreatinínu) Akútne zlyhanie obličiek

	Neznáme	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava vrátane asténie, návaly horúčavy, pocit horúčavy
	Časté	Horúčka, úbytok hmotnosti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie amylázy, zvýšenie kyseliny močovej, zníženie voľného a celkového tyroxínu
	Menej časté	Zvýšenie glukózy, zvýšenie horčička, zvýšenie alkalickéj fosfatázy

Opis vybraných nežiaducich účinkov

U pacientov, ktorí užívali ritonavir buď samotný alebo v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi, sa vyskytlo zvýšenie hladiny pečeňových transamináz prevyšujúce päťnásobok normálnych hodnôt alebo horného limitu, klinická hepatitída a žltacka.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených ritonavírom vrátane pacientov, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, sa pozorovala pankreatitída. V niektorých prípadoch bol pozorovaný fatálny priebeh. Pacienti s pokročilým ochorením HIV majú riziko zvýšenia triglyceridov a pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil Norviru u detí vo veku 2 roky a starších je podobný ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúsenosti s akútnym predávkovaním ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Jeden pacient počas klinických skúšok užil 1500 mg/deň ritonaviru po dva dni. Pociťoval parestéziu, ktorá zmizla po znížení dávok. Bol hlásený prípad renálneho zlyhania s eozinofiliou.

Znaky toxicity pozorované u zvierat (myši, potkany) boli: znížená aktivita, ataxia, dyspnoe a tremor.

Manažment

Nejestvuje špecifické antidotum pri predávkovaní ritonavírom. Liečba predávkovania má spočívať v základných podporných opatreniach vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na charakter rozpustnosti ritonavíru a možnosť vylúčovania črevom sa odporúča pri liečbe predávkovania gastrická laváž a podanie aktívneho uhlia. Keďže sa ritonavir metabolizuje najmä pečeňou a pevne sa viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo významné množstvo liečiva.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz
ATC kód: J05AE03

Ritonavir podávaný na zlepšenie farmakokinetiky

Zlepšenie farmakokinetiky ritonavírom je založené na schopnosti ritonavíru pôsobiť ako silný inhibítor metabolizmu sprostredkovaného CYP3A. Stupeň zlepšenia závisí od metabolickej cesty súbežne podávaného inhibítora proteáz a od účinku súbežne podávaného inhibítora proteáz na metabolizmus ritonavíru. Maximálna inhibícia metabolizmu súbežne podávaného inhibítora proteáz sa obyčajne dosiahne s dávkami ritonavíru od 100 mg denne do 200 mg dvakrát denne a závisí od súbežne podávaného inhibítora proteáz. Ďalšie informácie o účinku ritonavíru na metabolizmus súbežne podávaného inhibítora proteáz sú uvedené v časti 4.5 a v súhrne charakteristických vlastností konkrétnych súbežne podávaných PI.

Ritonavir podávaný ako antiretrovírusové liečivo

Ritonavir je perorálne účinný peptidomimetický inhibítor HIV-1 a HIV-2 aspartylproteáz. Inhibícia HIV proteáz znemožňuje enzýmu spracovať polyproteínový prekursor *gag-pol*, čo vedie k produkcii HIV partikul nezrelej morfológie, ktoré nie sú schopné začať ďalšie cykly infekcie. Ritonavir má selektívnu afinitu na HIV proteázy a má len slabú inhibičnú aktivitu na ľudské aspartylproteázy.

Ritonavir bol prvý inhibítor proteáz (schválený v roku 1996), ktorého účinnosť sa osvedčila v klinickej praxi. Avšak vzhľadom na vlastnosti ritonavíru inhibovať metabolizmus, rozšíreným použitím ritonavíru v klinickej praxi sa stalo jeho použitie ako liečiva na zlepšenie farmakokinetiky iných inhibítorov proteáz (pozri časť 4.2).

Účinky na elektrokardiogram

QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacin 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 45 zdravých dospelých jedincov. Maximálny priemerný (95 % horný limit spoľahlivosti) rozdiel QTcF v porovnaní s placebom bol 5,5 (7,6) pri dávke 400 mg ritonavíru dvakrát denne. Expozícia ritonavíru na 3. deň bola približne 1,5-násobne vyššia v porovnaní s rovnovážnym stavom pri dávke 600 mg dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal zvýšenie QTcF o ≥ 60 ms oproti počiatočnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdií na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatočnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,0 ms do 24,0 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 252 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

Rezistencia

Izoláty HIV-1 rezistentné na ritonavir boli vyselektované *in vitro* a izolované od pacientov liečených terapeutickými dávkami ritonaviru.

Zníženie antiretrovírusovej aktivity ritonaviru súvisí predovšetkým s mutáciami proteázy V82A/F/T/S a I84V. Akumulácia iných mutácií v géne pre proteázu (vrátane v pozíciách 20, 33, 36, 46, 54, 71 a 90) môže tiež prispievať k rezistencii na ritonavir. Vo všeobecnosti, keďže mutácie sú spojené s akumuláciou rezistencie na ritonavir, citlivosť k výberu iných PI môže klesať v dôsledku skríženej rezistencie. Preštudujte si súhrn charakteristických vlastností iných inhibítorov proteáz alebo ich aktualizovaných verzií, kde nájdete špecifické informácie týkajúce sa mutácií proteázy súvisiacich so znížením odpovede na tieto látky.

Klinické farmakodynamické údaje

V niekoľkých štúdiách sa u pacientov infikovaných HIV-1 posudzovali účinky ritonaviru (samotného alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na niektoré biologické ukazovatele aktivity ochorenia, ako je počet CD4 lymfocytov a množstvo vírusovej RNA. Najvýznamnejšie štúdie sú uvedené ďalej:

Použitie u dospelých

V kontrolovanej štúdií, ukončenej v roku 1996, ritonaviru ako aditívnej terapie HIV-1 infikovaných pacientov intenzívne predliečených nukleozidovými analógmi s východiskovým počtom CD4 lymfocytov ≤ 100 buniek/ μl došlo k zníženiu mortality a príznakov ochorenia AIDS. Priemerná zmena východiskovej hladiny HIV RNA v priebehu 16 týždňov bola $-0,79 \log_{10}$ (maximálny priemerný pokles: $1,29 \log_{10}$) v skupine, ktorá užívala ritonavir, v porovnaní s kontrolnou skupinou s poklesom $-0,01 \log_{10}$. Najčastejšie používanými nukleozidmi v tejto skupine boli zidovudín, stavudín, didanozín a zalcitabín.

Ritonavir sám alebo v kombinácii so zidovudínom znížil vírusovú záťaž v plazme a zvýšil počet CD4 lymfocytov v štúdií, ukončenej v roku 1996, u pacientov s menej pokročilou HIV-1 infekciou (200 až 500 CD4 buniek/ μl), ktorí predtým nedostávali antiretrovírusovú liečbu. Priemerná zmena východiskovej hladiny HIV RNA v priebehu 48 týždňov bola v skupine liečenej iba ritonavikom $-0,88 \log_{10}$ v porovnaní s $-0,66 \log_{10}$ v skupine liečenej s kombináciou ritonaviru so zidovudínom a v porovnaní s $-0,42 \log_{10}$ pri podávaní samotného zidovudínu.

Pokračovanie v terapii ritonavikom sa má vyhodnotiť podľa vírusovej záťaže z dôvodu možnosti vzniku rezistencie, ako je uvedené v časti 4.1 Terapeutické indikácie.

Pediatrické použitie

V otvorenej skúške, ukončenej v roku 1998, u klinicky stabilizovaných detí infikovaných vírusom HIV sa zistil po 48-týždňovej liečbe signifikantný rozdiel ($p = 0,03$) v detekovateľných hladinách RNA v prospech liečebného režimu s tromi liekmi (ritonavir, zidovudín a lamivudín).

V štúdií ukončenej v roku 2003, 50 dovtedy inhibítorom proteázy a lamivudínom neliečených HIV-1 infikovaných detí vo veku od 4 týždňov do 2 rokov dostávalo ritonavir 350 až 450 mg/ m^2 každých 12 hodín súbežne so zidovudínom 160 mg/ m^2 každých 8 hodín a lamivudínom 4 mg/kg každých 12 hodín. Pri analýze všetkých pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie bez ohľadu na dĺžku liečby (intent-to-treat analýza), 72 % a 36 % pacientov dosiahlo zníženie HIV-1 RNA v plazme ≤ 400 kópií/ml v 16., resp. v 104. týždni. Odpoveď bola rovnaká pri obidvoch dávkovacích režimoch a nezávisela od veku.

V klinickom skúšaní, ukončenom v roku 2000, užívalo ritonavir v dávke 350 alebo 450 mg/ m^2 každých 12 hodín súbežne s lamivudínom a stavudínom 76 detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov, infikovaných vírusom HIV-1. Tieto deti dovtedy neužívali inhibítory proteázy ani lamivudín a/alebo stavudín. V intent-to-treat analýzách dosiahlo redukciu plazmatickej HIV-1 RNA na ≤ 400 kópií/ml v 48. týždni

50 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 350 mg/m² a 57 % pacientov zo skupiny užívajúcej dávku 450 mg/m².

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Doposiaľ nebolo možné určiť rozsah absorpcie a absolútnu biologickú dostupnosť, pretože neexistuje parenterálna forma ritonaviru. Farmakokinetika ritonaviru počas režimu viacnásobných dávok sa sledovala u HIV pozitívnych dospelých dobrovoľníkov, ktorí neboli nalačno. Akumulácia ritonaviru je po viacnásobných dávkach nepatrne nižšia, než by sa očakávalo podľa parametrov jednorazovej dávky. Je to spôsobené nárastom zdanlivého klírensu (Cl/F) v závislosti od dávky a času. Minimálne koncentrácie ritonaviru po čase klesli pravdepodobne vplyvom indukcie enzýmov, ale do konca 2. týždňa sa stabilizovali. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) ostával konštantný, (približne 4 hodiny) pri stúpajúcej dávke. Renálny klírens bol v priemere nižší ako 0,1 l/h a bol relatívne konštantný v celom dávkovacom rozsahu.

V tabuľke nižšie sú uvedené farmakokinetické parametre pozorované pri použití rôznych dávkovacích schém samotného ritonaviru. Plazmatické koncentrácie ritonaviru po jednorazovom podaní 100 mg tablety sú podobné ako po podaní 100 mg mäkkej želatínovej kapsuly pri užití s jedlom.

	Dávkovací režim ritonaviru				
	100 mg jedenkrát denne	100 mg dvakrát denne ¹	200 mg jedenkrát denne	200 mg dvakrát denne	600 mg dvakrát denne
C _{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC ₁₂ alebo 24 (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t _{1/2} (h)	~5	~5	~4	~8	~3 to 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Hodnoty vyjadrené ako geometrické priemery. Poznámka: ritonavir bol podávaný po jedle vo všetkých uvedených režimoch.

Účinok jedla na perorálnu absorpciu

Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť tabliet Norviru. Podanie jednorazovej dávky 100 mg Norviru tabliet so stredne tučným jedlom (857 kcal, 31 % kalórií z tuku) alebo vysoko tučným jedlom (907 kcal, 52 % kalórií z tuku) bolo spojené s priemerným poklesom AUC a C_{max} ritonaviru o 20 – 23 %.

Distribúcia

Po jednorazovej dávke 600 mg je zdanlivý distribučný objem (V_B/F) ritonaviru približne 20 až 40 l. Väzba ritonaviru na bielkoviny ľudskej plazmy bola približne 98 až 99 % a je konštantná v koncentračnom rozsahu 1.0 – 100 µg/ml. Ritonavir sa viaže s porovnateľnou afinitou na ľudský alfa 1-kyslý glykoproteín (AAG) a na ľudský sérový albumín (HSA).

Štúdie tkanivovej distribúcie u potkanov pomocou ¹⁴C značeného ritonaviru preukázali najvyššie koncentrácie v pečeni, nadobličkách, pankrease, obličkách a štítnej žľaze. Hodnoty pomeru distribúcie v tkanivách a plazme, ktoré sa namerali v lymfatických uzlinách potkanov, boli približne 1 a poukazujú na distribúciu ritonaviru do lymfatických tkanív. Do mozgu ritonavir preniká minimálne.

Biotransformácia

Zistilo sa, že ritonavir je silne metabolizovaný hepatálnym systémom cytochrómu P450, primárne izoenzýmom CYP3A a v menšej miere izoformou CYP2D6. Štúdie na zvieratách ako aj pokusy *in vitro* na ľudských pečňových mikrozómoch naznačujú, že ritonavir sa primárne metabolizuje oxidatívnou cestou. U ľudí sa zistili 4 metabolity ritonaviru. Hlavným metabolitom je izopropyltiazolový oxidačný metabolit (M-2), ktorý má podobnú antiretrovírusovú aktivitu ako materská látka. Hodnota AUC metabolitu M-2 bola približne 3 % AUC materskej látky.

Pri nízkych dávkach ritonaviru sa preukázali jeho silné účinky na farmakokinetiku iných inhibítorov proteáz (a iných produktov metabolizovaných CYP3A4) a iné inhibítory proteáz môžu ovplyvniť farmakokinetiku ritonaviru (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Štúdie s rádioizotopicky značeným ritonavírom u ľudí dokázali, že ritonavir sa primárne vylučuje hepatobiliárnym systémom; približne 86 % rádioizotopu sa zachytilo v stolici, z ktorého časť sa považuje za neabsorbovaný ritonavir. V týchto štúdiách sa renálna eliminácia neukázala byť hlavnou cestou vylučovania ritonaviru. Tieto nálezy sú v zhode so štúdiami na zvieratách.

Špeciálne skupiny pacientov

Medzi mužmi a ženami sa nezaznamenali klinicky významné rozdiely v hodnotách AUC alebo C_{max} . Farmakokinetické parametre ritonaviru neboli štatisticky významne spojené s telesnou hmotnosťou alebo aktívnou telesnou hmotou. U 50 až 70-ročných pacientov je pri podávaní 100 mg v kombinácii s lopinavirom alebo vyšších dávok bez iných inhibítorov proteáz plazmatická expozícia ritonaviru podobná ako u mladších dospelých pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Po niekoľkonásobnej dávke ritonaviru zdravým dobrovoľníkom (500 mg dvakrát denne) a jedincom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child- Pugh trieda A a B, 400 mg dvakrát denne) nebola expozícia ritonaviru po normalizovaní dávky signifikantne rozdielna medzi oboma skupinami.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetické parametre sa neštudovali u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pretože renálny klírens ritonaviru je zanedbateľný, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neočakávajú žiadne zmeny celkového klírnsu.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave sa hodnotili u detí starších ako dva roky, ktoré boli infikované HIV. Tieto deti dostávali dávky od 250 mg/m² dvakrát denne do 400 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru, dosiahnuté po podávaní 350 až 400 mg/m² dvakrát denne boli u detských pacientov porovnateľné s koncentraciami u dospelých osôb, ktoré dostávali 600 mg ritonaviru (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) bol približne 1,5 až 1,7 krát rýchlejší u pediatrických pacientov starších ako 2 roky v porovnaní s dospelými jedincami.

Farmakokinetické parametre ritonaviru v rovnovážnom stave sa hodnotili u HIV infikovaných detí mladších ako 2 roky, ktorí dostávali dávky v rozsahu 350 až 450 mg/m² dvakrát denne. Koncentrácie ritonaviru v tejto štúdiu boli vysoko variabilné a boli o niečo nižšie v porovnaní s dospelými, ktorí dostávali 600 mg (približne 330 mg/m²) dvakrát denne. Vo všetkých skupinách perorálny klírens ritonaviru (Cl/F/m²) klesal s vekom, s hodnotami mediánu 9,0 l/h/m² u detí mladších ako 3 mesiace, 7,8 l/h/m² u detí vo veku medzi 3 a 6 mesiacmi a 4,4 l/h/m² u detí vo veku medzi 6 a 24 mesiacmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity pri opakovanom podávaní ritonaviru u zvierat vymedzili ako hlavné cieľové orgány pečeň, sietnicu, štítnu žľazu a obličky. Pečeňové zmeny zahŕňali hepatocelulárne, biliárne a fagocytárne elementy a boli sprevádzané zvýšením hladiny pečeňových enzýmov. Vo všetkých štúdiách na hlodavcoch vykonaných s ritonavírom sa zaznamenala hyperplázia pigmentového epitelu sietnice (RPE) a degenerácia sietnice, tento nález sa však nepozoroval u psov. Ultraštruktúrne vyšetrenie naznačuje, že uvedené zmeny sietnice môžu byť sekundárnym dôsledkom fosfolipidózy. V klinických skúškach u ľudí sa nedokázali zmeny oka vyvolať liekom. Všetky zmeny na štítnej žľaze boli po vysadení ritonaviru reverzibilné. Klinické výskumy u ľudí nepreukázali žiadne klinicky významné zmeny funkčných testov štítnej žľazy. U potkanov sa zaznamenali zmeny na obličkách, ktoré zahrňovali

degeneráciu obličkových tubulov, chronický zápal a proteinúriu, čo sa však zdá byť druhovo špecifické spontánne ochorenie. V klinických skúškach sa klinicky významné abnormality obličiek nezaznamenali.

Vývojová toxicita pozorovaná u potkanov (embryonálna letalita, znížená hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia a viscerálne zmeny vrátane oneskoreného zostupu semenníkov) sa vyskytla hlavne pri dávkovaní toxickom pre matku. Vývojová toxicita u králikov (embryonálna letalita, znížená početnosť vrhu a znížená hmotnosť plodov) sa vyskytla pri dávkovaní toxickom pre matku.

V celej sérii testov *in vitro* aj *in vivo* vrátane Amesovho testu reverznej mutácie baktérií za použitia *S. typhimurium* a *E. coli*, testu na myšom lymfóme, myšieho mikronukleálneho testu a testu chromozomálnej aberácie ľudských lymfocytov sa nezistil mutagénny alebo klastogénny účinok ritonaviru.

Dlhodobé štúdie karcinogenity ritonaviru na myšiach a potkanoch poukázali na tumorogénny potenciál, špecifický pre tieto druhy. Tieto testy sa však považujú za nerelevantné pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tableta:

kopovidón
sorbitánlaurát
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý
nátrium-stearyl fumarát

Filmový obal:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogoly
hydroxypropylcelulózamastenc
koloidný oxid kremičitý bezvodý
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadnu zvláštnu teplotu pri uchovávaní. Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Norvir tablety sa dodávajú v bielych fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s uzávermi z polypropylénu.

Norvir tablety sú k dispozícii v troch veľkostiach balenia:

- 1 fľaša s 30 tabletami;
- 1 fľaša so 60 tabletami;

- multibalenie obsahujúce 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/016/005-007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. august 1996
Dátum posledného predĺženia: 26. august 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety a prášok na perorálnu suspenziu

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

Iba prášok na perorálnu suspenziu

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

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží PSUR tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v článku 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

NORVIR PRÁŠOK NA PERORÁLNU SUSPENZIU – Škatuľka obsahujúca 30 vreciek, z ktorých každé obsahuje 100 mg ritonaviru

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg prášok na perorálnu suspenziu
ritonavir

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 vreciek s práškom na perorálnu suspenziu
Škatuľka obsahuje 1 zmiešavací pohár a 2 perorálne dávkovacie striekačky

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/016/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Norvir 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NORVIR PRÁŠOK NA PERORÁLNU SUSPENZIU – Text na štítku vrečka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Norvir 100 mg prášok na perorálnu suspenziu
ritonavir
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V JEDNOTKÁCH

100 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

NORVIR FILMOM OBALENÉ TABLETY – ŠKATUEKA S “BLUE BOXOM“

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Tablety Norviru sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia .

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Detský bezpečnostný uzáver

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Norvir 100 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NORVIR FILMOM OBALENÉ TABLETY – Text na štítku fľaše

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

NORVIR FILMOM OBALENÉ TABLETY – Multibalenie obsahujúce 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet s “blue boxom“

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 fľaše po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Tablety Norviru sa majú užívať s jedlom.
Tablety sa majú prehltnúť vcelku bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Detský bezpečnostný uzáver

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/016/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Norvir 100 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

NORVIR FILMOM OBALENÉ TABLETY TEXT NA ŠTÍTKU FľaŠE – 3 FľaŠE

1. NÁZOV LIEKU

Norvir 100 mg filmom obalené tablety
ritonavir

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/016/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Norvir 100 mg prášok na perorálnu suspenziu ritonavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje informácie dôležité pre vás a vaše dieťa.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Norvir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir
3. Ako užívať Norvir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Norvir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Norvir a na čo sa používa

Norvir obsahuje liečivo ritonavir. Norvir je inhibítor proteázy používaný na kontrolu infekcie HIV. Norvir sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV (antiretrovirotiká), na kontrolu vašej infekcie HIV. Váš lekár s vami prediskutuje, ktorá kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

Norvir je určený pre deti vo veku 2 rokov a starších, dospievajúcich a dospelých, ktorí sú infikovaní HIV, vírusom, ktorý spôsobuje AIDS.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir

Neužívajte Norvir

- ak ste alergický na ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Norviru (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké ochorenie pečene;
- ak práve užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov – tieto lieky môžu byť dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
 - amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín (používané na úpravu nepravidelného srdcového rytmu);
 - dihydroergotamín, ergotamín (používané na liečbu migrenózneho bolesti hlavy);
 - ergometrín, metylergometrín (používané na zastavenie nadmerného krvácania, ktoré môže nastať po pôrode alebo potrate);
 - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam alebo perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na nespavosť a/alebo na uvoľnenie úzkosti);
 - klozapín, pimozid (používané na liečbu abnormálnych myšlienok alebo pocitov);
 - kvetiapín (používaný na liečbu schizofrenie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
 - lurasidón (používaný na liečbu depresie);
 - ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pectoris]);

- petidín, propoxyfén (používané na zmiernenie bolesti);
- cisaprid (používaný na úľavu pri niektorých žalúdočných problémoch);
- rifabutín (používaný na prevenciu/liečbu niektorých infekcií)*;
- vorikonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)*;
- simvastatín, lovastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty);
- kyselina fusidová (používaná na liečbu bakteriálnych infekcií);
- sildenafil, v prípade ak máte pľúcne ochorenie nazývané pľúcna artériová hypertenzia, ktoré sťažuje dýchanie. Pacienti bez tohto ochorenia môžu sildenafil používať pri impotencii (poruche erekcie) pod dohľadom svojho lekára (pozri časť **Iné lieky a Norvir**);
- avanafil alebo vardenafil (používané na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- kolchicín (používa sa na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Norvir**);
- produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože to môže zapríčiniť nedostatočný účinok Norviru. Ľubovník bodkovaný sa často používa v rastlinných liekoch, ktoré si môžete sami kúpiť.

* Váš lekár môže rozhodnúť o tom, že rifabutín a/alebo vorikonazol môžete užívať s dávkou ritonaviru používanou na posilnenie účinku (nižšia dávka), ale plná dávka ritonaviru sa s týmito dvoma liekmi nesmie užívať.

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o možnosti užívania iného lieku počas užívania Norviru.

Prečítajte si aj zoznam liekov uvedených v časti “Iné lieky a Norvir“, pretože používanie s niektorými ďalšími liekmi si vyžaduje zvláštnu opatrnosť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Norvir, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Ak užívate Norvir v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, je dôležité, aby ste si pozorne prečítali aj písomné informácie pre používateľa týchto liekov. V týchto písomných informáciách pre používateľa môžu byť ďalšie informácie o situáciách, pri ktorých je vhodné vyhnúť sa podaniu Norviru. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Norviru (ritonaviru) alebo ostatných predpísaných liekov, opýtajte sa, prosím, svojho lekára alebo lekárnik.
- Norvir infekciu HIV alebo AIDS nevylieči.
- Aj u ľudí, ktorí užívajú Norvir, sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s HIV infekciou alebo AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania Norviru zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte/ste mali:

- **Ochorenie pečene** v minulosti.
- **Hepatitídu B alebo C** a ste liečený kombináciou antiretrovírusových látok, pretože máte zvýšené riziko ťažkej a potenciálne život ohrozujúcej reakcie z dôvodu účinku na pečeň. Na kontrolu funkcie vašej pečene môžu byť potrebné pravidelné krvné testy.
- **Hemofiliu**, keďže u pacientov s hemofiliou, ktorí užívajú tento druh liekov (inhibítory proteáz), bolo hlásené zvýšené krvácanie. Príčina nie je známa. Možno budete potrebovať ďalší liek na zlepšenie zrážavosti vašej krvi (faktor VIII).
- **Erektilnú dysfunkciu (poruchu erekcie)**, nakoľko lieky používané na liečbu erektilnej dysfunkcie môžu spôsobiť hypotenziu (nizky krvný tlak) a predĺženú erekciu.

- **Diabetes (cukrovka)**, keďže bolo hlásené zhoršenie diabetu alebo rozvoj diabetu (diabetes mellitus) u niektorých pacientov, ktorí užívajú inhibítory proteáz.
- **Obličkové (renálne) ochorenie**, nakoľko bude možno potrebné, aby váš lekár skontroloval dávku ďalších liekov, ktoré užívate (ako napr. inhibítory proteáz).

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- **Hnačka alebo vracanie**, ktoré sa nezlepšujú (pretrvávajú), pretože to môže znížiť účinnosť liekov, ktoré užívate.
- **Nevôľnosť** (nutkanie na vracanie), **vracanie a bolesť žalúdka**, pretože to môžu byť znaky zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitída). U niektorých pacientov užívajúcich Norvir sa môžu vyvinúť vážne problémy s podžalúdkovou žľazou. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa vás to týka.
- **Príznaky infekcie** - ihneď to oznámte svojmu lekárovi. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) sa môžu po začatí liečby HIV rozvinúť príznaky infekcií, ktoré mali v minulosti, dokonca aj keď o nich nevedeli. Predpokladá sa, že je to spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá pomáha telu bojovať s týmito infekciami. Okrem týchto oportúnnych infekcií (infekcie, vyskytujúce sa u ľudí so zníženou imunitou) sa po začatí liečby liekmi na liečbu HIV infekcie môžu u vás objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické a akútne bolesti** (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže byť príznak problémov, pri ktorých môže dôjsť k poškodeniu kosti (osteonekróza). U niektorých pacientov užívajúcich väčšie množstvo antiretrovirových liekov, sa toto ochorenie môže rozvinúť.
- **Svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť**, najmä v kombinácii s antiretrovirovou liečbou zahrňajúcou inhibítory proteáz a analógy nukleozidov. V zriedkavých prípadoch sú tieto svalové poruchy závažné (pozri časť 4. **Možné vedľajšie účinky**).
- **Závraty, točenie hlavy, mdloby alebo nezvyčajný tlkot srdca**. U niektorých pacientov užívajúcich Norvir sa môžu vyskytnúť zmeny v elektrokardiograme (EKG). Ak máte poruchu srdca alebo vedenia vzruchu v srdci, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte akékoľvek iné zdravotné ťažkosti, porozprávajte sa o nich so svojím lekárom ihneď, ako budete môcť.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa podávať Norvir deťom vo veku do 2 rokov.

Iné lieky a Norvir

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky nesmiete v žiadnom prípade užívať s Norvirom. Tieto lieky sú uvedené vyššie v časti 2., odsek "Neužívajte Norvir". Niektoré ďalšie lieky môžete používať iba za určitých podmienok, ktoré sú popísané nižšie.

Keď sa Norvir používa ako plná dávka, musia sa dodržať nasledujúce upozornenia. Tieto upozornenia sa však môžu aplikovať aj vtedy, keď sa Norvir používa v nižších dávkach (posilňovacia dávka) s inými liekmi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate ktorékoľvek z liekov uvedených nižšie, pretože môže byť potrebná zvláštna opatrnosť.

- **Sildenafil alebo tadalafil** na liečbu impotencie (porucha erekcie).

Možno bude potrebné znížiť dávku a/alebo frekvenciu užívania týchto liekov, aby nedošlo k poklesu krvného tlaku (hypotenzii) a predĺženej erekcii. Norvir so sildenafilom nesmiete užívať, ak máte pľúcnu artériovú hypertenziu (pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir.** Informujte svojho lekára, ak užívate tadalafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.

- **Kolchicín** (na liečbu dny), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi. Norvir s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie **“Neužívajte Norvir“**).
- **Digoxín** (liek na srdce). Ak súčasne užívate digoxín spolu s Norvirom, možno bude potrebné, aby vám lekár upravil dávku digoxínu a sledoval vás, aby sa zabránilo problémom so srdcom.
- **Hormonálne antikoncepcné lieky** obsahujúce etinylestradiolu, pretože Norvir môže znížiť účinnosť týchto liekov. Odporúča sa, aby sa namiesto nich používal kondóm alebo iná nehormonálna metóda antikoncepcie. Ak užívate spolu s Norvirom tento typ hormonálnej antikoncepcie, môžete spozorovať nepravidelné krvácanie z maternice.
- **Atorvastatín alebo rosuvastatín** (na liečbu vysokého cholesterolu), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi. Predtým ako začnete spolu s Norvirom užívať akékoľvek lieky na zníženie cholesterolu, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom (pozri tiež vyššie **“Neužívajte Norvir“**).
- **Steroidy** (napr. dexametazón, flutikazónpropionát, prednizolón, triamcinolón), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi, čo môže viesť ku Cushingovmu syndrómu (vývoj okrúhlej tváre) a zníženiu tvorby hormónu kortizol. Lekár vám môže znížiť dávku steroidu alebo bude podrobnejšie sledovať vaše vedľajšie účinky.
- **Trazodón** (liek na liečbu depresie), pretože ak sa používa spolu s Norvirom, môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky ako nutkanie na vracanie, závrat, nízky krvný tlak a dočasná strata vedomia (mdloba).
- **Rifampicín** (používaný na liečbu tuberkulózy) a **sachinavir** (používaný pri infekcii HIV), pretože ak sa užívajú spolu s Norvirom, môže dôjsť k ťažkému poškodeniu pečene.
- **Bosentan, riociguát** (na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi.

Niektoré lieky sa nesmú kombinovať s Norvirom, pretože ak sa podávajú spolu, ich účinky sa môžu zosilniť alebo zoslabiť. V niektorých prípadoch bude potrebné, aby váš lekár urobil určité testy, zmenil dávku alebo vás pravidelne sledoval. Preto musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktoré ste si sami zakúpili alebo rastlinných prípravkov, ale obzvlášť dôležité je uviesť tieto:

- amfetamín alebo deriváty amfetamínu;
- antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín);
- protinádorové lieky (napr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristín, vinblastín);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- antikoagulancia - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar, warfarín);
- antidepresíva (napr. amitriptylín, dezipramín, fluoxetín, imipramín, nefazodón, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón);
- antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminiká (napr. loratadín, fexofenadín);
- antiretrovirové lieky vrátane inhibítorov HIV-proteáz (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir), inhibítorov nenukleozidových reverzných transkriptáz (NNRTI) (delavirdín, efavirenz, nevirapín) a iných (didanozín, maravirok, raltegravir, zidovudín);
- liek proti tuberkulóze (bedachilín a delamanid);
- protivírusový liek, používaný na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);
- liek na liečbu úzkosti, buspirón;
- lieky na liečbu astmy, teofylín, salmeterol;
- atovakvón, liek používaný na liečbu určitého typu zápalu pľúc a malárie;

- buprenorfín, liek používaný na liečbu chronickej bolesti;
- bupropión, liek používaný na pomoc pri odvykaní od fajčenia;
- lieky na liečbu epilepsie (napr. karbamazepín, divalprox, lamotrigín, fenytoín);
- lieky na srdce (napr. dizopyramidín, mexiletín a antagonisty vápnikových kanálov ako amlolidín, diltiazem a nifedipín);
- lieky na imunitný systém (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- morfín a morfinu podobné lieky používané na liečbu silnej bolesti (napr. metadón, fentanyl);
- tabletky na spanie (napr. alprazolam, zolpidem) a tiež midazolam podaný INJEKCIU;
- trankvilizéry (napr. haloperidol, risperidon, tioridazín);
- kolchicín, liek na liečbu dny.

Niektoré lieky sa s Norvirom vôbec nesmú užívať. Sú uvedené vyššie v časti 2., odsek “Neužívajte Norvir”.

Užívanie Norviru s jedlom a nápojmi

Pozri časť 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je veľmi dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Existuje veľké množstvo informácií o použití ritonaviru (liečivo Norviru) v tehotenstve. Tehotné matky obyčajne dostávali po prvých troch mesiacoch tehotenstva ritonavir v nižších dávkach (posilňovacia dávka) súčasne s inými inhibítormi proteáz. Norvir nepreukázal zvýšenie pravdepodobnosti vývoja vrodených chýb v porovnaní s bežnou populáciou.

Dojčenie sa neodporúča u žien, žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Norvir môže spôsobiť závrat. Ak cítite tento účinok, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Norvir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek užívajte jeden alebo dvakrát denne s jedlom.

Pre dávky, ktoré sú presným násobkom 100 mg (100, 200, 300, 400, 500 alebo 600 mg) sa má celý obsah každého vrečka nasypať na mäkké jedlo (jablkové pyré alebo vanilkový puding) alebo sa má obsah každého vrečka zmiešať s malým množstvom tekutiny (voda, čokoláda mlieko alebo dojčenská strava) a skonzumovať celá porcia.

Pre dávky nižšie ako 100 mg alebo dávky, ktoré nie sú presným násobkom 100 mg, sa má obsah celého vrečka zmiešať s tekutinou a potom pomocou dávkovacej striekačky nadávkovať presný objem v ml tak, ako povedal váš lekár.

Pre podanie pomocou výživovej sondy postupujte podľa pokynov v odseku “Ako mám užiť správnu dávku Norviru prášku na perorálnu suspenziu zmiešanú s tekutinou?”. **Na zmiešanie použite vodu** a pri podaní lieku postupujte podľa pokynov pre výživovú sondu.

Odporúčané dávky Norviru sú:

- Ak sa užíva Norvir na posilnenie účinkov iných liekov proti HIV, zvyčajná dávka pre dospelých je 1 až 2 vrecká jedenkrát alebo dvakrát denne. Podrobnejšie informácie o odporúčanom dávkovaní, vrátane dávkovania pre deti, pozri písomnú informáciu pre používateľa pre lieky proti HIV, ktoré sa podávajú v kombinácii s Norvirom.
- Ak vám lekár predpísal plnú dávku, dospelí môžu začať dávkou 3 vrecká ráno a 3 vrecká o 12 hodín neskôr, postupne zvyšujú dávku v priebehu 14 dní na plnú dávku 6 vreciek dvakrát denne. Deti (vo veku 2 – 12 rokov) začnú liečbu nižšou dávkou a pokračujú po dosiahnutí maximálnej dávky prípustnej pre ich veľkosť.

Dávkovanie vám odporučí váš lekár.

Na kontrolu vašej HIV infekcie sa má Norvir užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie. Ak vám vedľajší účinok bráni v užívaní Norviru, povedzte to ihneď svojmu lekárovi. V prípade výskytu hnačiek môže váš lekár rozhodnúť o potrebe častejšieho sledovania.

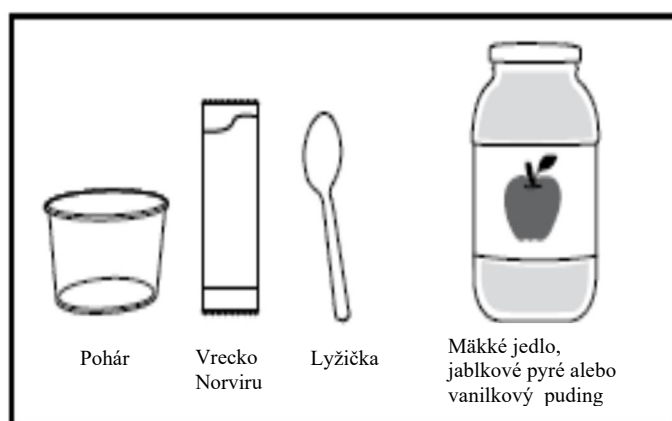
Vždy majte v zásobe dostatok Norviru, aby sa vám neminul. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Norviru, aby vám vydržal, kým si budete mať možnosť opäť doplniť zásobu.

Norvir prášok na perorálnu suspenziu má pretrvávajúcu horkú pachuť. Konzumácia arašidového masla, čokoládovej nátiery s liekovými orieškami alebo sirupu z čiernych ríbezlí ihneď po užití lieku môže pomôcť zmierniť pachuť v ústach.

Vždy si pripravte iba jednu dávku použitím správneho množstva vreciek. Celú dávku vezmite do 2 hodín od zmiešania prášku s jedlom alebo tekutinou. Nemiešajte Norvir s ničím iným bez konzultácie so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ako mám užiť správnu dávku Norviru prášku na perorálnu suspenziu zmiešanú s jedlom (celé vrecko)?

Postupujte podľa nasledujúcich pokynov:

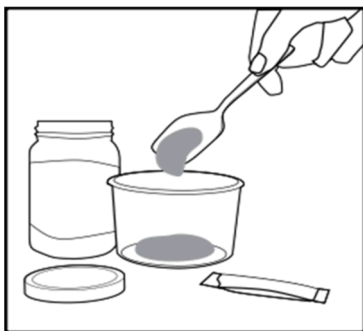


Krok 1. Pred zmiešaním dávky Norviru si pripravte nasledujúce pomôcky: (pozri obrázok 1).

Krok 2. Skontrolujte si predpísané množstvo vreciek alebo kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

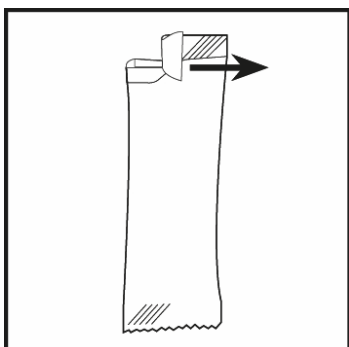
Obrázok 1

Krok 3. Pred prvým použitím zmiešavacieho pohára, umyte pohár v teplej vode a saponáte na riad. Následne ho opláchnite a nechajte uschnúť na vzduchu.



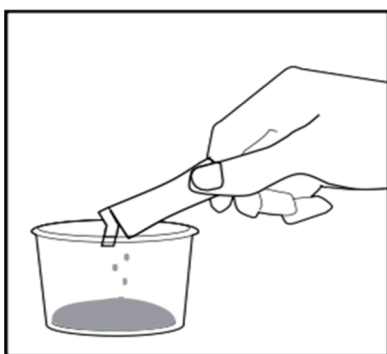
Obrázok 2

Krok 4. Vložte malú porciu mäkkého jedla (jablkové pyré alebo vanilkový puding) do pohára (pozri obrázok 2).



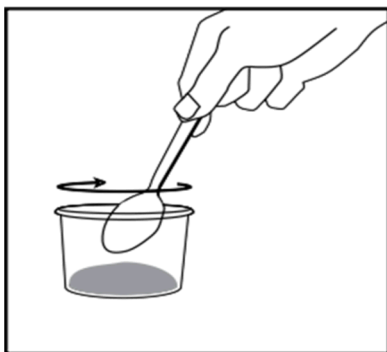
Obrázok 3

Krok 5. Natrhnutím otvorte vrecko (pozri obrázok 3).



Obrázok 4

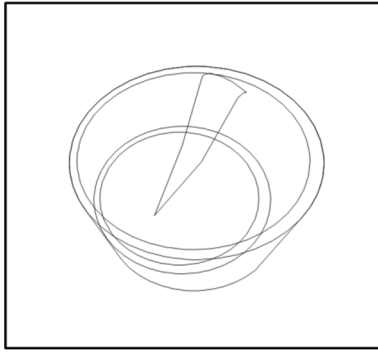
Krok 6. Nasypťte VŠETOK prášok z vrecka na jedlo (pozri obrázok 4).



Obrázok 5

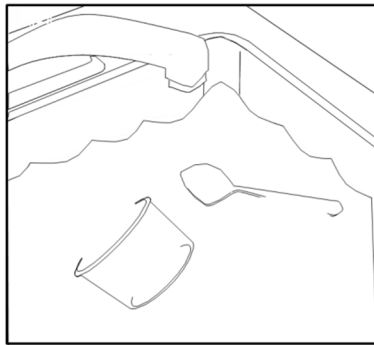
Krok 7. Dôkladne premiešajte (pozri obrázok 5).

Krok 8. Jedlo podajte pacientovi.



Obrázok 6

Krok 9. CELÁ porcia jedla sa musí skonzumovať (pozri obrázok 6). Ak ostal v pohári **zbytok prášku**, pridajte niekoľko čajových lyžičiek jedla a podajte pacientovi. *Použite do 2 hodín.*

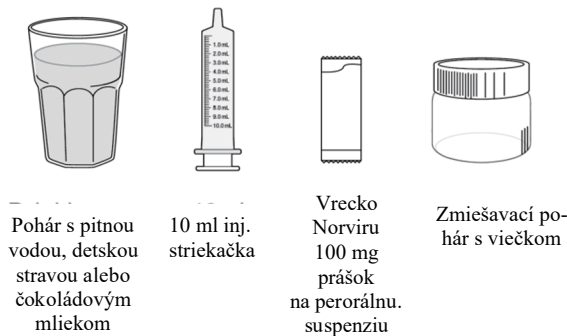


Obrázok 7

Krok 10. Prázdne vrečko vyhodíte do odpadu. Umyte a osušte miesto, kde ste pripravovali dávku. Ihneď umyte lyžicu a pohár teplou vodou a saponátom na riad (pozri obrázok 7). Opláchnite a nechajte uschnúť.

Ako mám užiť správnu dávku Norviru prášku na perorálnu suspenziu zmiešanú s tekutinou?

Postupujte podľa nasledujúcich pokynov:

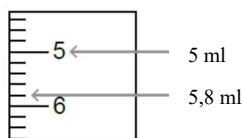


Obrázok 1

Čo potrebujete

Pred zmiešaním dávky Norviru si pripravte pomôcky, ktoré sú zobrazené na obrázku 1.

Možno budete potrebovať viac ako 1 vrečko pre každú dávku. Skontrolujte dávkovanie podľa predpisu na obale alebo kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik, ak si nie ste istí. Ak potrebujete viac ako 1 vrečko, zopakujte všetky kroky s každým vrečkom.



Použitie striekačky

Pred prvým použitím dávkovacej striekačky, umyte striekačku v teplej vode a saponáte na riad. Následne ju opláchnite a nechajte uschnúť na vzduchu.

Čítanie stupnice

- Každý mililiter (ml) je znázornený číslicou s dlhšou čiarkou.
- Každý 0,2 ml je znázornený kratšou čiarkou medzi číslicami.

Pred každým použitím skontrolujte striekačku

Budete musieť použiť novú striekačku ak:

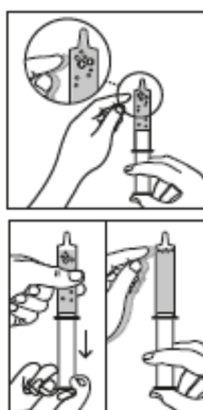
- nemôžete očistiť striekačku;
- nemôžete odčítať stupnicu;
- nemôžete pohybovať piestom;
- je striekačka poškodená alebo netesní.



Obrázok 2

Krok 1. Naplňte striekačku

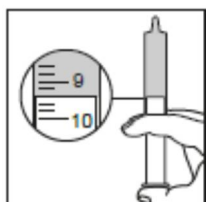
- a. Zatlačte piest až na doraz do injekčnej striekačky.
- b. Umiestnite špičku striekačky do tekutiny.
- c. Pomaly ťahajte piest späť k značke 10 ml na striekačke (pozri obrázok 2).



Obrázok 3

Krok 2. Presuňte všetky bubliny k špičke striekačky

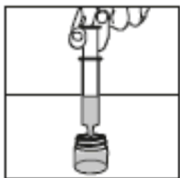
- a. Držte striekačku špičkou nahor.
- b. Poklepte na striekačku druhou rukou. Tým sa presunú všetky bubliny k špičke.
- c. Potiahnite piest nadol. Dávajte pozor, aby ste nevytiahli piest von.
- d. Znova poklepte po striekačke. To pomôže uvoľniť bubliny a zaistí, že všetky bubliny budú pri špičke striekačky (pozri obrázok 3).



Obrázok 4

Krok 3. Odmerajte tekutinu

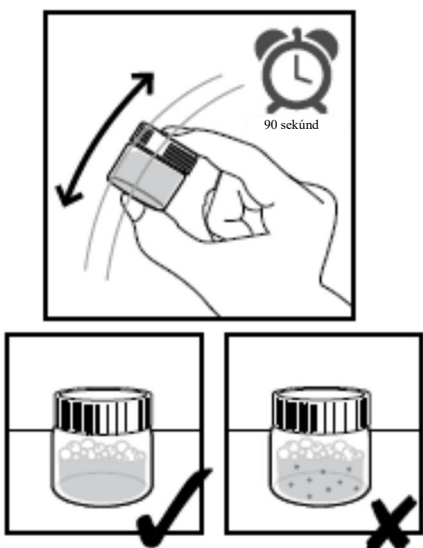
- a. Držte striekačku smerom nahor.
- b. Pomaly tlačte piest nahor až po značku 9,4 ml – tým sa vytlačia všetky bubliny zo striekačky (pozri obrázok 4).



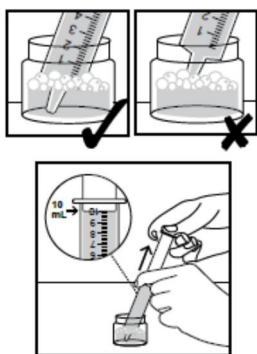
Obrázok 5



Obrázok 6



Obrázok 7



Obrázok 8

Krok 4. Vyprázdňte striekačku

- Pomaly tlačte piest, aby ste premiestnili tekutinu zo striekačky do zmiešavacieho pohára (pozri obrázok 5).

Krok 5. Nasypte prášok do pohára

- Natrhnutím otvorte vrečko.
- Nasypte všetok prášok do zmiešavacieho pohára.
- Uistite sa, že vrečko je prázdne.

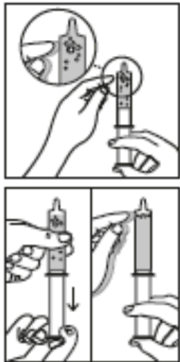
Dbajte na to, aby ste nevysypali žiadny prášok mimo zmiešavacieho pohára (pozri obrázok 6).

Krok 6. Zmiešajte prášok s tekutinou

- Natesno naskrutkujte viečko a trepte zmiešavacím pohárom najmenej 90 sekúnd, až kým sa všetky hrudky nerozpustia.
- Uistite sa, že neostali žiadne hrudky. Ak nejaké hrudky ostali, trepte ďalej, až kým sa všetky nerozpustia.
- Tekutina môže byť zakalená – to je v poriadku.
- Nechajte tekutinu stáť 10 minút a väčšina bublín zmizne.
- Možno uvidíte nejaké malé bubliny na povrchu tekutiny – aj to je v poriadku (pozri obrázok 7).

Krok 7. Naplňte striekačku

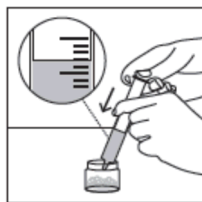
- Zatlačte piest až na doraz do injekčnej striekačky.
- Umiestnite špičku striekačky na dno zmiešavacieho pohára.
- Pomaly ťahajte piest späť k značke 10 ml na striekačke (pozri obrázok 8).



Obrázok 9

Krok 8. Odstráňte všetky bubliny

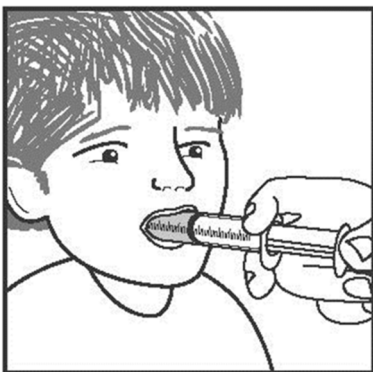
- a. Držte striekačku špičkou nahor.
- b. Poklepte na striekačku druhou rukou. Tým sa presunú všetky bubliny k špičke.
- c. Potiahnite piest nadol. Dávajte pozor, aby ste nevytiahli piest von.
- d. Znova poklepte po striekačke. To pomôže uvoľniť bubliny a zaistí, že všetky bubliny budú pri špičke striekačky (pozri obrázok 9).
- e. Pomaly tlačte na piest, až kým nevidíte malé množstvo tekutiny na špičke striekačky.
- f. Ak sa vyskytnú nejaké veľké vzduchové bubliny, vyprázdňte tekutinu z injekčnej striekačky do zmiešavacieho pohára a začnite znova od kroku 7.



Obrázok 10

Krok 9. Odmerajte dávku

- a. Skontrolujte si predpísanú dávku na obale. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- b. Nasmerujte striekačku do zmiešavacieho pohára a pomaly ťahajte piest ku správnej značke dávky v ml.
- c. Ak vtiahnete príliš veľa tekutiny, začnite znova od kroku 7. Dbajte na to, aby ste nevyliali tekutinu mimo zmiešavacieho pohára.



Obrázok 11

Krok 10. Podajte liek pacientovi

- a. Umiestnite špičku injekčnej striekačky priamo do úst pacienta.
- b. Pomaly tlačte piest, aby ste podali celú dávku (pozri obrázok 11).
- c. Podajte pacientovi celú dávku do 2 hodín od otvorenia vrecka.

Krok 11. (Ak je potrebné)

Ak potrebujete použiť viac ako jedno vrecko, opakujte postup od začiatku. .

Krok 12. Po skončení podania

- a. Vyhod'te prázdne vrecko a akýkoľvek zvyšok lieku zo zmiešavacieho pohára do vrecka na odpad.
- b. Vytiahnite piest zo striekačky.
- c. Ručne umyte striekačku, piest, zmiešavací pohár a viečko teplou vodou a saponátom na riad. Prepláchnite vodou a nechajte voľne uschnúť.
Ihneď umyte lyžicu a pohár teplou vodou a saponátom na riad (pozri obrázok 7).
Opláchnite a nechajte uschnúť.
- d. Umyte a osušte miesto, kde ste zmiešavali liek.

Ak užijete viac Norviru, ako máte

Ak užijete priveľa Norviru, môžete pociťovať zníženú citlivosť, trpnutie alebo pociťovať "mravčenia". Ak si uvedomíte, že ste užili viac Norviru, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Ak zabudnete užiť Norvir

Ak ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak je už takmer čas na užitie nasledujúcej dávky, užite už len túto dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Norvir

Aj keď sa cítite lepšie, neprestaňte užívať Norvir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom. Užívanie Norviru podľa odporúčania vám dá najlepšiu možnosť na oddialenie rezistencie na tento liek.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj Norvir môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Vedľajšie účinky Norviru, keď sa užíva s inými antiretrovírusovými liekmi, závisia aj od týchto liekov. Preto je dôležité, aby ste si pozorne prečítali časť možných vedľajších účinkov v písomných informáciách pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- bolesť v hornej a spodnej časti brucha
- pocit trpnutia alebo zníženej citlivosti v rukách, nohách alebo okolo pier a úst
- vracanie
- pocit slabosti/únavy

- hnačka (môže byť ťažká)
- nevoľnosť (nauzea)
- návaly horúčavy, pocit horúčavy
- bolesť hlavy
- závrat
- bolesť hrdla
- kašeľ
- žalúdočná nevoľnosť alebo tráviace ťažkosti
- nepríjemná chuť v ústach
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť slabosť a bolesť
- svrbenie
- vyrážka
- bolesť kĺbov a bolesť chrbta

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 ľudí

- alergické reakcie vrátane kožných vyrážok (môžu byť červené, vyvýšené, svrbivé), bolestivá opuchlina kože a iných tkanív
- ťažkosti so spánkom (nespavosť)
- úzkosť
- zvýšenie cholesterolu
- zvýšenie triglyceridov
- dna
- krvácanie do tráviaceho traktu
- zápal pečene a žlté sfarbenie kože alebo očných bielkov
- zvýšené močenie
- znížená funkcia obličiek
- nízka hladina krvných doštičiek
- záchvaty (kŕče)
- smäd (dehydratácia)
- silné menštruačné krvácanie
- plynatosť (nadúvanie)
- strata chuti do jedla
- vred v ústach
- bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť
- horúčka
- chudnutie
- výsledky laboratórných skúšok: zmeny vo výsledkoch krvných skúšok (ako biochemické vyšetrenie krvi a krvný obraz)
- zmätenosť
- problémy so sústredením
- mdloby
- rozmazané videnie
- opuch rúk a nôh
- vysoký krvný tlak
- nízky krvný tlak a pocit na odpadnutie pri vstávaní
- chlad v rukách a nohách
- akné

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí

- srdcový záchvat
- diabetes (cukrovka)
- zlyhanie obličiek

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí

- ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia vrátane pľuzgierov (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- vysoké hladiny cukru v krvi

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- obličkové kamene

Povedzte svojmu lekárovi, ak cítite nevoľnosť (pocit na vracanie), vraciate alebo vás bolí brucho, pretože to môžu byť znaky zápalu podžalúdkovej žľazy. Taktiež povedzte lekárovi, ak pocítite stuhnutosť kĺbov, chronickú a akútnu bolesť (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe, pretože to môžu byť znaky odumierania kosti. Pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir.**

U pacientov s hemofiliou typu A a B bolo hlásené zvýšené krvácanie v priebehu tejto liečby alebo v priebehu liečby iným inhibítorom proteázy. Ak sa vás to týka, poraďte sa ihneď so svojim lekárom.

U pacientov užívajúcich Norvir boli hlásené odchýlky funkčných pečeňových testov, hepatitída (zápal pečene) a zriedkavo žltáčka. Niektorí ľudia mali aj iné ochorenia alebo užívali aj iné lieky. U ľudí s ochorením pečene alebo hepatitídou môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia pečene.

Boli hlásené prípady svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, najmä pri súčasnom užívaní liekov znižujúcich hladinu cholesterolu v kombinácii s antiretrovírusovou liečbou vrátane inhibítorov proteáz a analógov nukleozidov. V zriedkavých prípadoch išlo o závažné svalové poruchy (rabdomyolýza). V prípade nevysvetliteľnej alebo dlhotrvajúcej svalovej bolesti, citlivosti, slabosti alebo kŕčov, prestaňte liek užívať, choďte čo najskôr k svojmu lekárovi alebo na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Informujte ihneď svojho lekára, ak sa u vás po užití Norviru vyskytnú akékoľvek príznaky, ktoré poukazujú na alergickú reakciu, ako sú vyrážka, žihľavka alebo sťažené dýchanie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, kontaktujte svojho lekára, lekárnik, pohotovosť alebo, ak je to urgentné, vyhľadajte lekársku pomoc.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Norvir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Norvir prášok na perorálnu suspenziu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vrecku a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Norvir prášok na perorálnu suspenziu uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete, že prášok nie je béžový/svetložltý až žltý.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Norvir obsahuje

- Liečivo je ritonavir. Každé vrecko obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Ďalšie zložky tablety sú: kopovidón, sorbitánlaurát, koloidný oxid kremičitý bezvodý.

Ako vyzerá Norvir a obsah balenia

Norvir prášok na perorálnu suspenziu sa dodáva vo vreckách obsahujúcich 100 mg ritonaviru. V škatuli je 30 vreciek, 1 zmiešavací pokár a 2 dávkovacie striekačky určené na podávanie ústami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Norvir sa tiež dodáva ako filmom obalená tableta obsahujúca 100 mg ritonaviru.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

Norvir 100 mg filmom obalené tablety ritonavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje informácie dôležité pre vás a vaše dieťa.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Norvir a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir
3. Ako užívať Norvir
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Norvir
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Norvir a na čo sa používa

Norvir obsahuje liečivo ritonavir. Norvir je inhibítor proteázy používaný na kontrolu infekcie HIV. Norvir sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV (antiretrovirotiká) na kontrolu vašej infekcie HIV. Váš lekár s vami prediskutuje, ktorá kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

Norvir je určený pre deti vo veku 2 rokov a starších, dospievajúcich a dospelých, ktorí sú infikovaní HIV, vírusom, ktorý spôsobuje AIDS.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir

Neužívajte Norvir

- ak ste alergický na ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Norviru (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké ochorenie pečene;
- ak práve užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov – tieto lieky môžu byť dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
 - amiodarón, bepridil, dronedarón, enkainid, flekainid, propafenón, chinidín (používané na úpravu nepravidelného srdcového rytmu);
 - dihydroergotamín, ergotamín (používané na liečbu migrenózneho bolesti hlavy);
 - ergometrín, metylergometrín (používané na zastavenie nadmerného krvácania, ktoré môže nastať po pôrode alebo potrate);
 - klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam alebo perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na nespavosť a/alebo na uvoľnenie úzkosti);
 - klozapín, pimozid (používané na liečbu abnormálnych myšlienok alebo pocitov);
 - kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a vážnej depresie);
 - lurasidón (používaný na liečbu depresie);
 - ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pectoris]);

- petidín, propoxyfén (používané na zmiernenie bolesti);
- cisaprid (používaný na úľavu pri niektorých žalúdočných problémoch);
- rifabutín (používaný na prevenciu/liečbu niektorých infekcií)*;
- vorikonazol (používaný na liečbu plesňových infekcií)*;
- simvastatín, lovastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty);
- kyselina fusidová (používaná na liečbu bakteriálnych infekcií);
- sildenafil, v prípade ak máte pľúcne ochorenie nazývané pľúcna artériová hypertenzia, ktoré sťažuje dýchanie. Pacienti bez tohto ochorenia môžu sildenafil používať pri impotencii (erektilnej dysfunkcii) pod dohľadom svojho lekára (pozri časť **Iné lieky a Norvir**);
- avanafil alebo vardenafil (používané na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- kolchicín (používa sa na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Norvir**);
- produkty obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože to môže zapríčiniť nedostatočný účinok Norviru. Ľubovník bodkovaný sa často používa v rastlinných liekoch, ktoré si môžete sami kúpiť.

* Váš lekár môže rozhodnúť o tom, že rifabutín a/alebo vorikonazol môžete užívať s dávkou ritonaviru používanou na posilnenie účinku (nižšia dávka), ale plná dávka ritonaviru sa s týmito dvoma liekmi nesmie užívať.

Ak v súčasnosti užívate niektorý z týchto liekov, poraďte sa so svojím lekárom o možnosti užívania iného lieku počas užívania Norviru.

Prečítajte si aj zoznam liekov uvedených v časti “Iné lieky a Norvir“, pretože používanie s niektorými ďalšími liekmi si vyžaduje zvláštnu opatrnosť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Norvir, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Ak užívate Norvir v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi, je dôležité, aby ste si pozorne prečítali aj písomné informácie pre používateľa týchto liekov. V týchto písomných informáciách pre používateľa môžu byť ďalšie informácie o situáciách, pri ktorých je vhodné vyhnúť sa podaniu Norviru. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia Norviru (ritonaviru) alebo ostatných predpísaných liekov, opýtajte sa, prosím, svojho lekára alebo lekárnik.
- Norvir infekciu HIV alebo AIDS nevylieči.
- Aj u ľudí, ktorí užívajú Norvir, sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby spojené s HIV infekciou alebo AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania Norviru zostali pod dohľadom svojho lekára.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte/ste mali:

- **Ochorenie pečene** v minulosti.
- **Hepatitídu B alebo C** a ste liečený kombináciou antiretrovírusových látok, pretože máte zvýšené riziko ťažkej a potenciálne život ohrozujúcej reakcie z dôvodu účinku na pečeň. Na kontrolu funkcie vašej pečene môžu byť potrebné pravidelné krvné testy.
- **Hemofiliu**, keďže u pacientov s hemofiliou, ktorí užívajú tento druh liekov (inhibítory proteáz), bolo hlásené zvýšené krvácanie. Príčina nie je známa. Možno budete potrebovať ďalší liek na zlepšenie zrážavosti vašej krvi (faktor VIII).
- **Erektilnú dysfunkciu (poruchu erekcie)**, nakoľko lieky používané na liečbu erektilnej dysfunkcie môžu spôsobiť hypotenziu (nizky krvný tlak) a predĺženú erekciu.

- **Diabetes (cukrovka)**, keďže bolo hlásené zhoršenie diabetu alebo rozvoj diabetu (diabetes mellitus) u niektorých pacientov, ktorí užívajú inhibítory proteáz.
- **Obličkové (renálne) ochorenie**, nakoľko bude možno potrebné, aby váš lekár skontroloval dávku ďalších liekov, ktoré užívate (ako napr. inhibítory proteáz).

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- **Hnačka alebo vracanie**, ktoré sa nezlepšujú (pretrvávajú), pretože to môže znížiť účinnosť liekov, ktoré užívate.
- **Nevôľnosť** (nutkanie na vracanie), **vracanie a bolesť žalúdka**, pretože to môžu byť znaky zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitída). U niektorých pacientov užívajúcich Norvir sa môžu vyvinúť vážne problémy s podžalúdkovou žľazou. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa vás to týka.
- **Príznaky infekcie** - ihneď to oznámte svojmu lekárovi. U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) sa môžu po začatí liečby HIV rozvinúť príznaky infekcií, ktoré mali v minulosti, dokonca aj keď o nich nevedeli. Predpokladá sa, že je to spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá pomáha telu bojovať s týmito infekciami. Okrem oportúnnych infekcií (infekcie, vyskytujúce sa u ľudí so zníženou imunitou) sa môžu po začatí liečby liekmi na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, chronické a akútne bolesti** (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže byť príznak problémov, pri ktorých môže dôjsť k poškodeniu kosti (osteonekróza). U niektorých pacientov užívajúcich väčšie množstvo antiretrovirových liekov sa toto ochorenie môže rozvinúť.
- **Svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť**, najmä v kombinácii s antiretrovirovou liečbou zahrňajúcou inhibítory proteáz a analógy nukleozidov. V zriedkavých prípadoch sú tieto svalové poruchy závažné (pozri časť 4. **Možné vedľajšie účinky**).
- **Závraty, točenie hlavy, mdloby alebo nezvyčajný tlkot srdca**. U niektorých pacientov užívajúcich Norvir sa môžu vyskytnúť zmeny v elektrokardiograme (EKG). Ak máte poruchu srdca alebo vedenia vzruchu v srdci, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte akékoľvek iné zdravotné ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi ihneď ako budete môcť.

Deti a dospelí

Neodporúča sa podávať Norvir deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Norvir

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré sú dostupné bez lekárskeho predpisu. Niektoré lieky nesmiete s Norvirom v žiadnom prípade užívať. Tieto lieky sú uvedené vyššie v časti 2., odsek "Neužívajte Norvir". Ďalšie lieky môžete používať iba za určitých podmienok, ktoré sú popísané nižšie.

Keď sa Norvir používa ako plná dávka, musia sa dodržať nasledujúce upozornenia. Tieto upozornenia sa však môžu aplikovať aj vtedy, keď sa Norvir používa v nižších dávkach (posilňovacia dávka) s inými liekmi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek z liekov uvedených nižšie, pretože môže byť potrebná zvláštna opatrnosť.

- **Sildenafil alebo tadalafil** na liečbu impotencie (porucha erekcie). Možno bude potrebné znížiť dávku a/alebo frekvenciu užívania týchto liekov, aby nedošlo k poklesu krvného tlaku (hypotenzii) a predĺženej erekcii. Norvir so sildenafilom nesmiete užívať, ak máte pľúcnu

artériovú hypertenziu (pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir**). Informujte svojho lekára, ak užívate tadalafíl na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.

- **Kolchicín** (na liečbu dny), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi. Norvir s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie **“Neužívajte Norvir“**).
- **Digoxín** (liek na srdce). Ak súčasne užívate digoxín spolu s Norvirom, možno bude potrebné, aby vám lekár upravil dávku digoxínu a sledoval vás, aby sa zabránilo problémom so srdcom.
- **Hormonálne antikoncepčné lieky** obsahujúce etinylestradiolu, pretože Norvir môže znížiť účinnosť týchto liekov. Odporúča sa, aby sa namiesto nich používal kondóm alebo iná nehormonálna metóda antikoncepcie. Ak užívate spolu s Norvirom tento typ hormonálnej antikoncepcie, môžete spozorovať nepravidelné krvácanie z maternice.
- **Atorvastatín alebo rosuvastatín** (na vysoký cholesterol), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi. Predtým ako začnete spolu s Norvirom užívať akékoľvek lieky na zníženie cholesterolu, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom (pozri tiež vyššie **“Neužívajte Norvir“**).
- **Steroidy** (napr. dexametazón, flutikazónpropionát, prednizolón, triamcinolón), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny týchto liekov v krvi, čo môže viesť ku Cushingovmu syndrómu (vývoj okrúhlejšej tváre) a zníženiu tvorby hormónu kortizol. Váš lekár vám môže znížiť dávku steroidu alebo bude podrobnejšie sledovať vaše vedľajšie účinky.
- **Trazodón** (liek na depresiu), pretože ak sa používa spolu s Norvirom, môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky ako nutkanie na vracanie, závrat, nízky krvný tlak a dočasná strata vedomia (mdloba).
- **Rifampicín** (používaný na tuberkulózu) a **sachinavir** (používaný pri infekcii HIV), pretože ak sa užívajú spolu s Norvirom, môže dôjsť k ťažkému poškodeniu pečene.
- **Bosentan, riociguát** (používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie), pretože Norvir môže zvýšiť hladiny tohto lieku v krvi.

Niektoré lieky sa nesmú kombinovať s Norvirom, pretože ak sa podávajú spolu, ich účinky sa môžu zosilniť alebo zoslabiť. V niektorých prípadoch bude potrebné, aby váš lekár urobil určité testy, zmenil dávku alebo vás pravidelne sledoval. Preto musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktoré ste si sami zakúpili, alebo rastlinných prípravkov, ale obzvlášť dôležité je uviesť tieto:

- amfetamín alebo deriváty amfetamínu;
- antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín);
- protinádorové lieky (napr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoklax, vinkristín, vinblastín);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatínib);
- antikoagulanciá - lieky proti zrážaniu krvi (napr. dabigatran-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, vorapaxar, warfarín);
- antidepresíva (napr. amitriptylín, dezipramín, fluoxetín, imipramín, nefazodón, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón);
- antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol);
- antihistaminiká (napr. loratadín, fexofenadín);
- antiretrovirové lieky vrátane inhibítorov HIV-proteáz (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir), inhibítorov nenukleozidových reverzných transkriptáz (NNRTI) (delavirdin, efavirenz, nevirapín), a iných (didanozín, maravirok, raltegravir, zidovudín);
- liek proti tuberkulóze (bedachilín a delamanid);
- protívirusový liek, používaný na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir a simeprevir);
- liek na úzkosť, buspirón;
- lieky na astmu, teofylín, salmeterol;
- atovakvón, liek používaný na liečbu určitého typu zápalu pľúc a malárie;
- buprenorfín, liek používaný na liečbu chronickej bolesti;
- bupropión, liek používaný na pomoc pri odvykaní od fajčenia;
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, divalprox, lamotrigín, fenytoín);

- lieky na srdce (napr. dizopyramidín, mexiletín a antagonisty vápnikových kanálov ako napr. amlopidín, diltiazem a nifedipín);
- lieky na imunitný systém (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- morfín a morfínu podobné lieky používané na liečbu silnej bolesti (napr. metadón, fentanyl);
- tabletky na spanie (napr. alprazolam, zolpidem) a tiež midazolam podaný injekciou;
- trankvilizéry (napr. haloperidol, risperidon, tioridazín);
- kolchicín, liek proti dne.

Niektoré lieky sa s Norvirom vôbec nesmú užívať. Sú uvedené vyššie v časti 2., odsek “**Neužívajte Norvir**”.

Užívanie Norviru s jedlom a nápojmi

Tablety Norviru sa majú užívať s jedlom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, je veľmi dôležité, aby ste sa poradili so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Existuje veľké množstvo informácií o použití ritonaviru (liečivo Norviru) v tehotenstve. Tehotné matky obyčajne dostávali po prvých troch mesiacoch tehotenstva ritonavir v nižších dávkach (posilňovacia dávka) súčasne s inými inhibítormi proteáz. Norvir nepreukázal zvýšenie pravdepodobnosti vývoja vrodených chýb v porovnaní s bežnou populáciou.

Dojčenie sa neodporúča u žien, žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Norvir môže spôsobiť závrat. Ak cítite tento účinok, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje.

Norvir obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Norvir

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik. Tento liek užívajte jeden alebo dvakrát denne súčasne s jedlom.

Je dôležité tablety Norviru prehltnúť celé, bez hryzenia, lámania alebo drvenia.

Odporúčané dávky Norviru sú:

- Ak užívate Norvir na posilnenie účinkov iných liekov proti HIV, typická dávka pre dospelých je 1 až 2 tablety raz alebo dvakrát denne. Podrobnejšie informácie o odporúčanom dávkovaní vrátane dávkovania pre deti, sú uvedené v písomnej informácii liekov proti HIV, ktoré sa podávajú v kombinácii s Norvirom.

- Ak vám lekár predpísal plnú dávku, dospelí môžu začať dávkou 3 tablety ráno a 3 tablety o 12 hodín neskôr, dávka sa postupne zvyšuje v priebehu 14 dní na plnú dávku 6 tabliet dvakrát denne (spolu 1200 mg za deň). Deti (vo veku 2 – 12 rokov) začnú liečbu nižšou dávkou, ako je táto a pokračujú po dosiahnutí maximálnej dávky prípustnej pre ich veľkosť.

Dávkovanie vám odporučí váš lekár.

Na kontrolu vašej HIV infekcie sa má Norvir užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie. Ak vám vedľajší účinok bráni v užívaní Norviru, povedzte to ihneď svojmu lekárovi. V priebehu epizód hnačiek môže váš lekár rozhodnúť o potrebe zvýšeného sledovania.

Vždy majte v zásobe dostatok Norviru, aby sa vám neminul. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok Norviru, aby vám vydržal, kým budete mať možnosť opäť si doplniť zásobu.

Ak užijete viac Norviru, ako máte

Ak užijete priveľa Norviru, môže sa vyskytnúť znížená citlivosť, trpnutie alebo pocit “mravenčenia”. Ak si uvedomíte, že ste užili viac Norviru, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára alebo choďte na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Ak zabudnete užiť Norvir

Ak ste vynechali dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr. Ak je už takmer čas na užitie nasledujúcej dávky, užite už len túto dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Norvir

Aj keď sa cítite lepšie, neprestaňte užívať Norvir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom. Užívanie Norviru podľa odporúčania vám dá najlepšiu možnosť oddialenia rezistencie na tento liek.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj Norvir môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Vedľajšie účinky Norviru, keď sa užíva s inými antiretrovírusovými liekmi, závisia aj od týchto liekov. Preto je dôležité, aby ste si pozorne prečítali časť možné vedľajšie účinky v písomných informáciách pre používateľa, ktoré sú priložené k týmto liekom.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- bolesť v hornej a spodnej časti brucha
- vracanie
- hnačka (môže byť ťažká)
- nevoľnosť (nauzea)
- návaly horúčavy, pocit horúčavy
- bolesť hlavy
- závrat
- bolesť hrdla
- kašeľ
- žalúdočná nevoľnosť alebo tráviace ťažkosti
- pocit trpnutia alebo zníženej citlivosti v rukách, nohách alebo okolo pier a úst
- pocit slabosti/únavy
- zlá chuť v ústach
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť slabosť a bolesť
- svrbenie
- vyrážka
- bolesť kĺbov a bolesť chrbta

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 ľudí

- alergické reakcie vrátane kožných vyrážok (môžu byť červené, vyvýšené, svrbivé), bolestivá opuchlina kože a iných tkanív
- ťažkosti so spánkom (nespavosť)
- úzkosť
- zvýšenie cholesterolu
- zvýšenie triglyceridov
- dna
- krvácanie do tráviaceho traktu
- zápal pečene a žlté sfarbenie kože alebo očných bielkov
- zvýšené močenie
- znížená funkcia obličiek
- záchvaty (kŕče)
- nízka hladina krvných doštičiek
- smäd (dehydratácia)
- silné menštruačné krvácanie
- plynatosť (nadúvanie)
- strata chuti do jedla
- tvorba vredov v ústach
- bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť
- horúčka
- chudnutie
- výsledky laboratórných skúšok: zmeny vo výsledkoch krvných skúšok (ako biochemické vyšetrenie krvi a krvný obraz)
- zmätenosť
- problémy so sústredením
- mdloby
- rozmazané videnie
- opuch rúk a nôh
- vysoký krvný tlak
- nízky krvný tlak a pocit na odpadnutie pri vstávaní
- chlad v rukách a nohách
- akné

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí

- srdcový záchvat
- diabetes (cukrovka)
- zlyhanie obličiek

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí

- ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia vrátane pľuzgierov (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- vysoké hladiny cukru v krvi

Neznáme: frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- obličkové kamene

Povedzte svojmu lekárovi, ak cítite nevoľnosť (pocit na vracanie), vraciate alebo vás bolí brucho, pretože to môžu byť znaky zápalu podžalúdkovej žľazy. Taktiež povedzte lekárovi, ak pocítite stuhnutosť kĺbu, chronickú a akútnu bolesť (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe,

pretože to môžu byť znaky osteonekrózy (odumierania kosti). Pozri tiež časť 2. **Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Norvir.**

U pacientov s hemofiliou typu A a B bolo hlásené zvýšené krvácanie v priebehu tejto liečby alebo v priebehu liečby iným inhibítorom proteázy. Ak sa vás to týka, poraďte sa ihneď so svojim lekárom.

U pacientov užívajúcich Norvir boli hlásené odchýlky funkčných pečeňových testov, hepatitída (zápal pečene) a zriedkavo žltacka. Niektorí ľudia mali aj iné ochorenia alebo užívali aj iné lieky. U ľudí s ochorením pečene alebo hepatitídou môže dôjsť k zhoršeniu ochorenia pečene.

Boli hlásené prípady svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, najmä pri súčasnom užívaní liekov znižujúcich hladinu cholesterolu v kombinácii s antiretrovírusovou liečbou vrátane inhibítorov proteáz a analógov nukleozidov. V zriedkavých prípadoch išlo o závažné svalové poruchy (rabdomyolýza). V prípade nevysvetliteľnej alebo dlhotrvajúcej svalovej bolesti, citlivosti, slabosti alebo kŕčov, prestaňte liek užívať, choďte čo najskôr k svojmu lekárovi alebo na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Informujte ihneď svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky, ktoré poukazujú na alergickú reakciu po užití Norviru, ako sú vyrážka, žihľavka alebo sťažené dýchanie.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, kontaktujte svojho lekára, lekárnika, pohotovosť alebo, ak je to urgentné, vyhľadajte lekársku pomoc.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Norvir

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Norvir po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadnu zvláštnu teplotu pri uchovávaní. Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nepoužívajte, ak spozorujete akúkoľvek zmenu farby.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Norvir obsahuje

- Liečivo je ritonavir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg ritonaviru.
- Ďalšie zložky tablety sú: kopovidón, sorbitánlaurát, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, koloidný oxid kremičitý bezvodý, natrium-stearylfumarát.
- Filmový obal tablety sa skladá z: hypromelózy, oxidu titaničitého, makrogolov, hyprolózy, mastenca, koloidného oxidu kremičitého bezvodého, polysorbátu 80.

Ako vyzerá Norvir a obsah balenia

Norvir filmom obalené tablety sú biele s vyrazeným označením “NK” na jednej strane.

Norvir tablety sú k dispozícii v troch veľkostiach balenia:

- 1 fľaša s 30 tabletami;
- 1 fľaša so 60 tabletami;
- multibalenie pozostávajúce z 3 fliaš, z ktorých každá obsahuje 30 filmom obalených tabliet (90 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Norvir sa tiež dodáva ako prášok na perorálnu suspenziu obsahujúci 100 mg ritonaviru.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.