

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελλίσκος κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 100 mg ritonavir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Μπεζ/ανοιχτού κίτρινου έως κίτρινου χρώματος κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ritonavir ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 (ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ritonavir θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Δοσολογία

Η δοσολογία του ritonavir ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους αναστολείς πρωτεάσης πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεάσης.

Οι ακόλουθοι HIV-1 αναστολείς πρωτεασών έχουν εγκριθεί για χρήση με το ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή στις αναφερόμενες δόσεις:

Ενήλικες

Amprenavir 600 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Atazanavir 300 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg άπαξ ημερησίως.

Fosamprenavir 700 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Lopinavir σε συνδυασμό με ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ή 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε προθεραπευμένους (ART) ασθενείς. Έναρξη θεραπείας με saquinavir 500 mg δύο φορές ημερησίως και με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, στη συνέχεια saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε ART πρωτοθεραπευόμενους (ART-naïve) ασθενείς.

Tipranavir 500 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 200 mg δύο φορές ημερησίως (Tipranavir με ritonavir δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.

Darunavir 600 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή (ART) ασθενείς. Darunavir 800 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάποιους προθεραπευμένους (ART) ασθενείς. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία άπαξ ημερησίως στους

προθεραπευμένους (ART) ασθενείς ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη darunavir.
Darunavir 800 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg μία φορά ημερησίως σε ARTπρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι

Το ritonavir συνιστάται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Για περαιτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία, ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος των άλλων αναστολέων πρωτεάσης που είναι εγκεκριμένοι για συγχορήγηση με ritonavir.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή το ritonavir μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ ενδέχεται να είναι κατάλληλο για χρήση με προσοχή ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ανάλογα με τον συγκεκριμένο αναστολέα πρωτεάσης με τον οποίο συγχορηγείται. Ωστόσο, εφόσον η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για συγκεκριμένες πληροφορίες δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των συγχορηγούμενων αναστολέων πρωτεάσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ritonavir δεν θα πρέπει να δίνεται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω απουσίας φαρμακοκινητικών μελετών σε ασθενείς με σταθερή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Grade C) χωρίς ρήξη της αντιρρόπησης, θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής επειδή ενδέχεται να προκύψουν αυξημένα επίπεδα των συγχορηγούμενων Αναστολέων Πρωτεάσης. Ειδικές συστάσεις για τη χρήση ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία εξαρτώνται από το συγχορηγούμενο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να μελετάται η ΠΧΠ του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεάσης για συγκεκριμένες πληροφορίες δοσολογίας στο πληθυσμό αυτό των ασθενών.

Η δοσολογία του ritonavir ως αντιρετροϊκός παράγοντας

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για το Norvir κόπης για πόσιμο εναιώρημα είναι 600 mg (6 φακελλίσκοι) δύο φορές ημερησίως από το στόμα και χορηγούμενο με τροφή.

Σταδιακή αύξηση της δόσης του ritonavir κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της ανοχής. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με 300 mg (3 φακελλίσκοι) δύο φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα τριών ημερών και να αυξάνεται ανά 100 mg (1 φακελλίσκος) δύο φορές ημερησίως μέχρι τα 600 mg δύο φορές ημερησίως μέσα σε διάστημα όχι μεγαλύτερο των 14 ημερών. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παραμένουν στα 300 mg δύο φορές ημερησίως για περισσότερο από 3 ημέρες.

Ανατρέξτε στην παρακάτω παράγραφο για τον Τρόπο Χορήγησης και στην παράγραφο 6.6 για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία των δόσεων.

Παιδιά και έφηβοι (2 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δοσολογία του Norvir κόπης για πόσιμο εναιώρημα στα παιδιά είναι 350 mg/m² δύο φορές ημερησίως από το στόμα και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Norvir θα πρέπει να ξεκινά με 250 mg/m² και να αυξάνεται μέσα σε διάστημα 2 έως 3 ημερών ανά 50 mg/m² δύο φορές ημερησίως.

Στα μεγαλύτερα παιδιά, για τη δόση συντήρησης, μπορεί να είναι εφικτή η αντικατάσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με δισκία.

**Οδηγίες παιδιατρικής δοσολογίας για το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα
(ως παρασκεύασμα 100 mg/10 mL)*†**

Επιφάνεια Σώματος (m²)	Δύο φορές ημερησίως 250 mg/m²	Δύο φορές ημερησίως 300 mg/m²	Δύο φορές ημερησίως 350 mg/m²
0,25	6,4 mL (62,5 mg)	7,6 mL (76 mg)	8,8 mL (88 mg)
0,50	12,6 mL (126 mg)	15,0 mL (150 mg)	17,6 mL (176 mg)
0,75	18,8 mL (188 mg)	22,6 mL (226 mg)	26,4 mL (262,5 mg)
1,00	25,0 mL (250 mg)	30,0 mL (300 mg)	35,0 mL (350 mg)
1,25	31,4 mL (312,5 mg)	37,6 mL (376 mg)	43,8 mL (438mg)
1,50	37,6 mL (376 mg)	45,0 mL (450 mg)	52,6 mL (526 mg)

*Όταν αναμιγνύεται με 9,4 mL υγρού, η συγκέντρωση του εναιωρήματος είναι 10 mg/mL.

† Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι όγκοι και/ή οι δόσεις έχουν προσαρμοσθεί για να εξασφαλισθούν η συνιστώμενη τελική δόση και ο δοσολογικός όγκος.

Η Επιφάνεια Σώματος μπορεί να υπολογισθεί με την ακόλουθη εξίσωση: $ΕΣ (m^2) = \sqrt{(Υψος (cm) \times Βάρος (Kg) / 3600)}$

Για να υπολογιστεί ο όγκος που πρέπει να χορηγηθεί (σε mL) για ενδιάμεσες τιμές επιφάνειας σώματος που δεν περιέχονται στον ανωτέρω πίνακα, η επιφάνεια σώματος πρέπει να πολλαπλασιαστεί με τον συντελεστή: 25 για τη δόση των 250 mg/m², 30 για τη δόση των 300 mg/m² και 35 για την δόση των 350 mg/m².

Ανατρέξτε παρακάτω στην παράγραφο για τον Τρόπο Χορήγησης και στην παράγραφο 6.6 για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία των δόσεων.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και συνεπώς δεν μπορεί να συστηθεί ειδική δοσολογία. Η κάθαρση του ριτοναβίρ είναι αμελητέα, ως εκ τούτου δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή το ριτοναβίρ δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό, δεν θεωρείται πιθανόν ότι θα απομακρυνθεί σημαντικά με την αιμοκάθαρση ή περιτοναιοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ριτοναβίρ μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ριτοναβίρ δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Norvir σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα χορηγείται από του στόματος, προστιθέμενο σε μαλακές τροφές (σάλτσα μήλου ή πουτίγκα βανίλιας) ή αναμεμιγμένο με υγρά (νερό, σοκολατούχο γάλα, ή βρεφική τροφή). Για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα, βλέπε παράγραφο 6.6. Οποιαδήποτε ανάμειξη εκτός αυτών που συστήνονται είναι ευθύνη του επαγγελματία υγείας ή του χρήστη.

Το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Η πικρή επίγευση του Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να μειωθεί εάν αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης καταναλωθεί φυστικοβούτυρο, πραλίνα φουντουκιού, ή σιρόπι βατόμουρου.

Η συνταγογραφούμενη δόση του Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενός καθετήρα αφού αναμειχθεί με νερό, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Ακολουθήστε τις οδηγίες του καθετήρα σίτισης για τη χορήγηση του φαρμάκου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής άλλων αναστολέων πρωτεασών, συμβουλευτείτε τη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχορηγούμενων αναστολέων πρωτεασών για αντενδείξεις.

Το ritonavir δεν πρέπει να δίνεται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής ή ως αντιρετροϊκός παράγοντας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν αποδείξει ότι το ritonavir είναι ένας ισχυρός αναστολέας των βιομετασχηματισμών που πραγματοποιούνται μέσω CYP3A και CYP2D6. Τα ακόλουθα φάρμακα αντενδείκνυνται όταν χρησιμοποιούνται με ritonavir και, εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά, η αντένδειξη βασίζεται στο ενδεχόμενο της αναστολής του μεταβολισμού του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος από το ritonavir, με αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και κίνδυνο κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ενζυμο - ρυθμιστική δράση του ritonavir μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι αντενδείξεις μπορεί να είναι πιο σχετικές για κάποια προϊόντα όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκός παράγοντας συγκριτικά με τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής (π.χ. rifabutin και voriconazole).

Κατηγορία Φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν της Κατηγορίας	Αιτιολογία
Αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος		
α ₁ -Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές	Alfuzosin	Αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναλγητικά	Pethidine, piroxicam, propoxyphne	Αυξημένες συγκεντρώσεις norpethidine, piroxicam και propoxyphene στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή αιματολογικές ανωμαλίες ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
Αντιστηθαγικά	Ranolazine	Αυξημένες συγκεντρώσεις ranolazine στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντικαρκινικά	Neratinib	Αυξημένες συγκεντρώσεις του neratinib στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5).

	Venetoclax	Αυξημένες συγκεντρώσεις του venetoclax στο πλάσμα. Αυξημένος κίνδυνος συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιαρρυθμικά	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Αυξημένες συγκεντρώσεις amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για αρρυθμία ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
Αντιβιοτικά	Fusidic Acid	Αυξημένες συγκεντρώσεις fusidic acid και ritonavir στο πλάσμα.
Αντιμυκητιασικά	Voriconazole	Ταυτόχρονη χρήση ritonavir (400 mg δύο φορές ημερησίως και περισσότερο) και voriconazole αντενδείκνυται λόγω μείωσης των συγκεντρώσεων voriconazole στο πλάσμα και πιθανή απώλεια δράσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	Colchicine	Πιθανή πρόκληση σοβαρών ή / και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με νεφρική ή / και ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Αντιϊσταμινικά	Astemizole, terfenadine	Αυξημένες συγκεντρώσεις astemizole και terfenadine στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρή αρρυθμία από τους παράγοντες αυτούς.
Αντιμυκοβακτηριδιακά	Rifabutin	Ταυτόχρονη χρήση ritonavir (500 mg δύο φορές ημερησίως) σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα και rifabutin λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων της rifabutin στον ορό και κινδύνου για ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4). Συστάσεις σχετικά με τη χρήση του ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή με rifabutin αναφέρονται στην παράγραφο 4.5.
Αντιψυχωτικά / Νευροληπτικά	Lurasidone	Αυξημένες συγκεντρώσεις lurasidone στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).
	Clozapine, pimozide	Αυξημένες συγκεντρώσεις clozapine και pimozide στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αιματολογικές ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
	Quetiapine	Αυξημένες συγκεντρώσεις quetiapine στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε κόμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση με quetiapine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
Παράγωγα εργοταμίνης	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Αυξημένες συγκεντρώσεις παραγώγων εργοταμίνης στο πλάσμα που οδηγούν σε οξεία τοξικότητα της ερυσιβόδους όλυρας, συμπεριλαμβανομένων αγγειόσπασμου και ισχαιμίας.

Γαστροκινητικός παράγοντας	Cisapride	Αυξημένες συγκεντρώσεις cisapride στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αρρυθμίες από το παράγοντα αυτό.
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων		
HMG Co-A Αναγωγείς Ρεδουκτάσης	Lovastatin, simvastatin	Αυξημένες συγκεντρώσεις lovastatin και simvastatin στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολέας της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP)	Lomitapide	Αυξημένες συγκεντρώσεις lomitapide στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)	Avanafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις avanafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
	Sildenafil	Αντενδείκνυται μόνο όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH). Αυξημένες συγκεντρώσεις sildenafil στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το sildenafil (οι οποίες περιλαμβάνουν υπόταση και συγκοπή). Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5 για τη συγχορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία.
	Vardenafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις vardenafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Κατευναστικά / Υπναγωγά	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος midazolam και triazolam	Αυξημένες συγκεντρώσεις clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος midazolam και triazolam στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για υπερβολική καταστολή και αναπνευστική καταστολή από τους παράγοντες αυτούς. (Για προσοχή σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη midazolam, βλέπε παράγραφο 4.5).

Μειωμένα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος ritonavir

Φυτικά Σκευάσματα	St. John's Wort	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας του ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5).
-------------------	-----------------	---

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ritonavir δεν αποτελεί θεραπεία για τη λοίμωξη HIV ή για το AIDS. Ασθενείς που λαμβάνουν ritonavir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλες επιπλοκές της λοίμωξης HIV-1.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί

υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους αναστολείς πρωτεασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών, ως εκ τούτου θα πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Ασθενείς με χρόνια διάρροια ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση σε περίπτωση διάρροιας. Η σχετικά μεγάλη συχνότητα των διαρροιών με τη θεραπεία με ritonavir μπορεί να αλλοιώσει την απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα (λόγω μειωμένης συμμόρφωσης προς τη θεραπεία) του ritonavir ή των συνδυαζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Σοβαρός, επίμονος έμετος και/ή διάρροια που σχετίζονται με την χρήση του ritonavir μπορεί επίσης να επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία. Συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Αιμοφιλία

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάρθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεασών. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς πρωτεασών συνεχίστηκε ή ξανάρχισε σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν είχε διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτές οι αλλαγές εν μέρει μπορεί να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Όσον αφορά στην αύξηση των λιπιδίων, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα, πρέπει να βασίζεται σε καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Παγκρεατίτιδα

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περίπτωση παγκρεατίτιδας εάν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα (ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος) ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (όπως αυξημένες τιμές λιπάσης ή αμυλάσης ορού) που υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και η θεραπεία με Norvir θα πρέπει να αναστέλλεται εάν γίνει διάγνωση παγκρεατίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανασύστασης του Ανοσοποιητικού

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος εκδήλωσής τους ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ηπατική νόσος

Το ritonavir δε πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που τους χορηγείται συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας έχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊκής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική νόσος

Εφόσον η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κρεατινίνης σώματος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφοραιμία και σωληναριπάθεια του εγγύς εσπειραμένου (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του tenofovir disoproxil fumarate (DF) στην κλινική πράξη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στον ακριβή υπολογισμό της δόσης του Norvir, στην συνταγογράφηση της φαρμακευτικής αγωγής, στην παροχή πληροφοριών και οδηγιών σχετικά με τη δοσολογία ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λανθασμένης χορήγησης φαρμάκων και υποδοσολογίας φαρμάκου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για βρέφη και μικρά παιδιά.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Παράταση διαστήματος PR

Έχει αποδειχθεί ότι το ritonavir προκαλεί περιορισμένη άνευ συμπτωμάτων παράταση του διαστήματος PR σε μερικά υγιή ενήλικα άτομα. Σπάνιες αναφορές 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο και προϋπάρχουσες ανωμαλίες του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρικού ερεθίσματος ή σε ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά για την πρόκληση παράτασης του διαστήματος PR (όπως verapamil ή atazanavir) έχουν υπάρξει σε ασθενείς που λάμβαναν ritonavir. Το Norvir θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκός παράγοντας. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε δόσεις των 100 mg και 200 mg δεν είναι δυνατό να υποθεθεί ότι οι

ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις είναι εφαρμόσιμες. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών, ως εκ τούτου θα πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.4 του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών για να προσδιορισθεί εάν είναι εφαρμόσιμες οι κατωτέρω πληροφορίες.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται sildenafil, ή tadalafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ritonavir. Η συγχορήγηση του ritonavir με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως υπόταση και παρατεταμένη στύση (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση avanafil ή vardenafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση sildenafil με ritonavir αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

Ο μεταβολισμός των HMG-CoA αναστολέων αναγωγάσης simvastatin και lovastatin εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, ως εκ τούτου δεν συνιστάται η σύγχρονη χρήση του ritonavir με simvastatin ή lovastatin λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Εφιστάται επίσης προσοχή και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μειωμένες δόσεις σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης του ritonavir με atorvastatin, το οποίο μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A. Αν και ο μεταβολισμός του rosuvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί μία αύξηση της έκθεσης του rosuvastatin όταν συγχορηγείται με ritonavir. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής αλλά ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα της αναστολής του μεταφορέα. Όταν χρησιμοποιείται με ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα θα πρέπει να χορηγούνται οι μικρότερες δόσεις atorvastatin ή rosuvastatin. Ο μεταβολισμός των pravastatin και fluvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με το ritonavir. Σε περίπτωση που ενδείκνυται θεραπεία με HMG-CoA αναστολέα αναγωγάσης, συνιστάται pravastatin ή fluvastatin (βλέπε παράγραφο 4.5).

Colchicine

Απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με colchicine και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A όπως ritonavir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Digoxin

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το ritonavir σε ασθενείς που λαμβάνουν digoxin εφόσον η συγχορήγηση του ritonavir με digoxin αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του digoxin. Τα αυξημένα επίπεδα του digoxin ενδέχεται να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν digoxin όταν αρχίζει η θεραπεία με ritonavir, η δόση digoxin θα πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ της κανονικής και οι ασθενείς χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση από τη συνήθη για αρκετές εβδομάδες από την έναρξη της συγχορήγησης των ritonavir και digoxin.

Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ritonavir όταν αρχίζει η θεραπεία με digoxin, το digoxin θα πρέπει να αρχίζει περισσότερο σταδιακά απ' ό,τι συνήθως. Τα επίπεδα του digoxin θα πρέπει να ελέγχονται εντατικότερα συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου με αναπροσαρμογές της δοσολογίας όπως απαιτείται βάσει κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων και των επιπέδων digoxin.

Ethinyl oestradiol

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση διαφράγματος ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης όταν το ritonavir χορηγείται σε θεραπευτικές ή μικρότερες δόσεις επειδή είναι πιθανό να μειώσει τη δράση και να αλλάξει τη κατάσταση αιμορραγίας της μήτρας όταν συγχορηγείται με αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστραδιόλη.

Γλυκοκορτικοειδή

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Trazodone

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το ritonavir σε ασθενείς που λαμβάνουν trazodone. Το trazodone αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 και η συγχορήγηση με ritonavir αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του trazodone. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Rivaroxaban

Δεν συνιστάται η χρήση του ritonavir σε ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban, λόγω του κινδύνου αυξημένης αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Riociguat

Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir δεν συνιστάται λόγω της πιθανής αύξησης της έκθεσης στο riociguat (βλέπε παράγραφο 4.5).

Vorapaxar

Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir δεν συνιστάται λόγω της πιθανής αύξησης της έκθεσης στο vorapaxar (βλέπε παράγραφο 4.5).

Bedaquiline

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως οι αναστολείς πρωτεασών μπορούν να αυξήσουν την έκθεση σε bedaquiline, η οποία θα μπορούσε δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το bedaquiline. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός του bedaquiline με ritonavir. Ωστόσο, εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση του bedaquiline με ritonavir πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος bedaquiline).

Delamanid

Η συγχορήγηση του delamanid με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (ritonavir) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο μεταβολίτη του delamanid, ο οποίος έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QTc. Ως εκ τούτου, εάν η συγχορήγηση του delamanid με ritonavir θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ καθ' όλη τη περίοδο θεραπείας με delamanid (βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος delamanid).

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Τα προφίλ αλληλεπίδρασης των HIV αναστολέων πρωτεασών όταν συγχορηγούνται με χαμηλή δόση ritonavir εξαρτώνται από το συγκεκριμένο χορηγούμενο αναστολέα πρωτεασών.

Για τη περιγραφή των μηχανισμών και για ενδεχόμενους μηχανισμούς που συμβάλλουν στο προφίλ αλληλεπίδρασης των αναστολέων πρωτεασών βλέπε παράγραφο 4.5. Παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου προς ενίσχυση αναστολέα πρωτεασών.

Saquinavir

Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Έχει αποδειχθεί ότι μεγαλύτερες δόσεις ritonavir σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η συγχορήγηση των saquinavir και ritonavir οδήγησε σε σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, κυρίως διαβητική κετοξέωση και ηπατικές διαταραχές, ειδικά σε ασθενείς με

προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Τα saquinavir/ritonavir δε πρέπει να χορηγούνται μαζί με rifampicin λόγω του κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα (που εμφανίζεται ως αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) όταν τα τρία φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται μαζί (βλέπε παράγραφο 4.5).

Tipranavir

Η συγχορήγηση tipranavir με ritonavir 200 mg σχετίστηκε με αναφορές κλινικής ηπατίτιδας και μη αντιρρόπηση του ήπατος συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων. Απαιτείται επιπλέον επαγρύπνηση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή συνοδή λοίμωξη με ηπατίτιδα C, αφού οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ηπατοτοξικότητα.

Δόσεις ritonavir μικρότερες των 200 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αφού μπορεί να διαφοροποιήσουν το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού.

Fosamprenavir

Η συγχορήγηση του fosamprenavir με ritonavir σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ritonavir μπορεί να διαφοροποιήσει το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται.

Atazanavir

Η συγχορήγηση του atazanavir με ritonavir σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg άπαξ ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ritonavir ενδέχεται να διαφοροποιήσει το προφίλ ασφάλειας του atazanavir (καρδιακές επιδράσεις, υπερχολερυθριναιμία) και, ως εκ τούτου, δε συνιστάται. Μόνο όταν το atazanavir με το ritonavir συγχορηγούνται με efavirenz μπορεί να λαμβάνεται υπόψη αύξηση της δόσης του ritonavir στα 200 mg άπαξ ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος atazanavir για περισσότερες λεπτομέρειες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα

Το ritonavir έχει υψηλή συγγένεια με αρκετές ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μπορεί να αναστέλλει την οξειδωση με την ακόλουθη σειρά: CYP3A4 >CYP2D6. Συγχορήγηση του ritonavir και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα οι οποίες μπορεί να αυξήσουν ή να παρατείνουν τις θεραπευτικές και τις ανεπιθύμητες ενέργειές του. Για κάποια φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. alprazolam) οι ανασταλτικές επιδράσεις του ritonavir στο CYP3A4 μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου. Το ritonavir έχει επίσης υψηλή συγγένεια με τη P- γλυκοπρωτεΐνη και μπορεί να αναστέλλει το μεταφορέα αυτό. Η ανασταλτική δράση του ritonavir (με ή χωρίς άλλους αναστολείς πρωτεασών) στη P-gp δραστηριότητα μπορεί να μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου (digoxin και fexofadine – βλέπε πίνακα «Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη – αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα» κατωτέρω). Το ritonavir μπορεί να επάγει γλυκουρονιδίωση και οξείδωση από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 αυξάνοντας έτσι τον βιομετασχηματισμό κάποιων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω των οδών αυτών, το οποίο ενδέχεται να μειώσει ή να περιορίσει τη θεραπευτική τους δράση.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής περιέχονται επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του ritonavir

Τα επίπεδα του ritonavir στον ορό μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση των φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*). Αυτό οφείλεται σε επαγωγή από το St John's wort των ενζύμων που μεταβολίζουν το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά συνέπεια

φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort δεν πρέπει να συγχωρηθούν σε συνδυασμό με ritonavir. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη St John's wort, πρέπει να διακοπεί το St John's wort και εάν είναι δυνατόν να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού. Τα επίπεδα του ritonavir ενδέχεται να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's wort. Η δόση του ritonavir μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's wort (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τα επίπεδα του ritonavir στον ορό μπορεί να επηρεαστούν από κάποια συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. delavirdine, efavirenz, phenytoin και rifampicin). Οι αλληλεπιδράσεις αυτές αναφέρονται στους πίνακες αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων παρακάτω.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τη χρήση του ritonavir

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ritonavir και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων εκτός αναστολέων πρωτεασών και άλλων μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στους κατωτέρω πίνακες. Ο κατάλογος αυτός δεν είναι περιεκτικός ή ολοκληρωμένος. Κάθε ΠΧΠ θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά.

Αλληλεπιδράσεις Φαρμακευτικών Προϊόντων – Ritonavir με Αναστολείς Πρωτεασών					
Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχωρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση NORVIR (mg)	Φαρμακευτικό Προϊόν Υπό Αξιολόγηση	AUC	C_{min}
Amprenavir	600 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 φορές
Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του amprenavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 600 mg amprenavir δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την amprenavir.					
Atazanavir	300 κάθε 24 ώρες	100 κάθε 24 ώρες	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 φορές	↑ 11 φορές ↑ 3-7 φορές
Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του atazanavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 300 mg atazanavir άπαξ ημερησίως σε προθεραπευμένους ασθενείς. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος atazanavir.					
Darunavir	600, εφάπαξ	100 κάθε 12 ώρες	Darunavir	↑ 14 φορές	
Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του darunavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το darunavir πρέπει να δίνεται με ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί με darunavir. Για περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος darunavir.					
Fosamprenavir	700 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Amprenavir	↑ 2.4 φορές	↑ 11 φορές
Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του amprenavir (από το fosamprenavir) στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Το fosamprenavir πρέπει να δίνεται με ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 700 mg fosamprenavir δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως. Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί με fosamprenavir. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος fosamprenavir.					
Indinavir	800 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Indinavir ³	↑ 178%	ΜΠ
	400 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	Ritonavir Indinavir ³	↑ 72% ↔	ΜΠ ↑ 4 φορές

Ritonavir ↔ ↔

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του indinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν έχουν ακόμα οριστεί οι κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό αυτό όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Το μικρότερο όφελος από τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή επιτεύχθηκε με δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως. Σε περιπτώσεις συγχωρήγησης των ritonavir (100 mg δύο φορές ημερησίως) και indinavir (800 mg δύο φορές ημερησίως) συνιστάται προσοχή αφού μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφρολιθίασης.

Nelfinavir	1250 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Nelfinavir	↑ 20 έως 39%	ΜΠ
	750, μία δόση	500 κάθε 12 ώρες	Nelfinavir	↑ 152%	ΜΠ

Ritonavir ↔ ↔

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του nelfinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν έχουν ακόμα οριστεί οι κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό αυτό όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Το μικρότερο όφελος από τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή επιτεύχθηκε με δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Saquinavir	1000 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Saquinavir ⁴	↑ 15-φορές	↑ 5- φορές
	400 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	Ritonavir Saquinavir ⁴	↔ ↑ 17-φορές	↔ ΜΠ

Ritonavir ↔ ↔

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του saquinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Το saquinavir πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με ritonavir. Το ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως με saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως αποδίδει συστηματική έκθεση του saquinavir πάνω από 24 ώρες παρόμοια ή μεγαλύτερη αυτής που επιτυγχάνεται με saquinavir 1200 mg τρεις φορές ημερησίως χωρίς ritonavir.

Σε μία κλινική μελέτη όπου μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του rifampicin 600 mg μία φορά ημερησίως και του saquinavir 1000 mg με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιείς εθελοντές, σημειώθηκε σοβαρή ηπατοκυτταρική τοξικότητα με επίπεδα τρανσαμινασών 20 φορές μεγαλύτερα του ανώτατου φυσιολογικού ορίου μετά από 1 έως 5 ημέρες συγχωρήγησης. Λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας, τα saquinavir/ritonavir δεν θα πρέπει να χορηγούνται μαζί με rifampicin.

Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος saquinavir.

Tipranavir	500 κάθε 12 ώρες	200 κάθε 12 ώρες	Tipranavir	↑ 11 φορές	↑ 29 φορές
			Ritonavir	↓ 40%	ΜΠ

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του tipranavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το tipranavir πρέπει να δίνεται με χαμηλές δόσεις ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Δόσεις ritonavir μικρότερες των 200 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με tipranavir αφού μπορεί να διαφοροποιήσουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος tipranavir.

ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο.

1. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 1200 mg amprenavir δύο φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
2. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 400 mg atazanavir μία φορά ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
3. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 800 mg indinavir τρεις φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
4. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 600 mg saquinavir τρεις φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.

Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων– Ritonavir με αντιρετροϊκούς παράγοντες εκτός αναστολέων πρωτεασών

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος(mg)	Δόση NORVIR (mg)	Φαρμακευτικό Προϊόν υπό αξιολόγηση	AUC	C _{min}
Didanosine	200 κάθε 12 ώρες	600 κάθε 12 ώρες 2 ώρες αργότερα	Didanosine	↓ 13%	↔
Επειδή το ritonavir συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή και η didanosine θα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, οι δόσεις θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους 2,5 ώρες. Τροποποιήσεις της δοσολογίας δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες.					
Delavirdine	400 κάθε 8 ώρες	600 κάθε 12 ώρες	Delavirdine ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Βάσει σύγκρισης με ιστορικά στοιχεία, η φαρμακοκινητική του delavirdine δε φαίνεται να επηρεάζεται από το ritonavir. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης του ritonavir όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό delavirdine.					
Efavirenz	600 κάθε 24 ώρες	500 κάθε 12 ώρες	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Μία αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες (αυξημένα ηπατικά ένζυμα) έχουν παρατηρηθεί όταν το efavirenz συγχορηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα.					
Maraviroc	100 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Maraviroc	↑161%	↑28%
			Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του maraviroc στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το maraviroc μπορεί να δίνεται με ritonavir για να αυξήσει την έκθεση στο maraviroc. Για περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος maraviroc.		
Nevirapine	200 κάθε 12 ώρες	600 κάθε 12 ώρες	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Η συγχορήγηση του ritonavir με nevirapine δεν οδηγεί σε σχετικές κλινικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική των nevirapine ή ritonavir.					
Raltegravir	400 μία δόση	100 κάθε 12 ώρες	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
			Η συγχορήγηση του ritonavir με raltegravir έχει ως αποτέλεσμα μία μικρή μείωση στα επίπεδα του raltegravir.		
Zidovudine	200 κάθε 8 ώρες	300 κάθε 6 ώρες	Zidovudine	↓ 25%	ΜΠ
			Το ritonavir ενδέχεται να αυξήσει τη γλυκουρονίδωση του zidovudine, με αποτέλεσμα ελαφρώς μειωμένα επίπεδα του zidovudine. Τροποποιήσεις της δοσολογίας δε θα πρέπει να είναι αναγκαίες.		
ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο 1. Βάσει σύγκρισης σε παράλληλες ομάδες.					

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη-αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
------------------------------------	---	----------------------	---	--

α₁-Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές

Alfuzosin	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
-----------	---	--	--	--

Παράγωγα Αμφεταμίνης				
Amphetamine	Το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις αμφεταμίνης και των παραγώγων της. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Αναλγητικά				
Buprenorphine	16 κάθε 24 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorphine			↑ 33%	↑ 108%
Μεταβολίτες Glucuronide			↔	↔
	Οι αυξήσεις των επιπέδων της buprenorphine και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλλαγές σε ένα πληθυσμό ανεκτικό στα οπιοειδή. Ως εκ τούτου, μπορεί να μην είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της buprenorphine ή του ritonavir όταν συγχωρηγούνται οι δύο παράγοντες. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αναστολέα πρωτεασών και buprenorphine, θα πρέπει να γίνεται ανασκόπηση της ΠΧΠ του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών για συγκεκριμένες πληροφορίες επί της δοσολογίας.			
Pethidine, piroxicam, propoxyphene	Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις pethidine, piroxicam και propoxyphene στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Fentanyl	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις fentanyl στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) όταν το fentanyl χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Methadone ¹	5, μία δόση	500 κάθε 12 ώρες,	↓ 36%	↓ 38%
	Μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσαρμογή της δόσης βάσει της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία με μεθαδόνη.			
Morphine	Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από το συγχωρηγούμενο ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή.			
Αντιστηθαγικά				
Ranolazine	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir, οι συγκεντρώσεις ranolazine αναμένεται να αυξηθούν. Η συγχωρήγηση με ranolazine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)			
Αντιαρρυθμικά				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone και quinidine στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Digoxin	0,5 μία ενδοφλέβια δόση	300 κάθε 12 ώρες, 3 ημέρες	↑ 86%	ΜΠ
	0,4 μία από στόματος δόση	200, κάθε 12 ώρες, 13 ημέρες	↑ 22%	↔
	Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στη τροποποίηση της P-glycoprotein που προκαλείται από τη μεταβολική διάχυση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Τα αυξημένα επίπεδα digoxin που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν ritonavir μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου όσο εξελίσσεται η επαγωγή (βλέπε παράγραφο 4.4).			

Αντιασθματικά				
Theophylline ¹	3 mg/kg κάθε 8 ώρες	500 κάθε 12 ώρες	↓ 43%	↓ 32%
Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση theophylline όταν συγχωρηγείται με ritonavir, λόγω επαγωγής του CYP1A2.				
Αντινεοπλασματικοί παράγοντες και αναστολείς κινάσης				
Afatinib	20 mg, μία δόση	200 κάθε 12ώρες/1 ώρα πριν	↑ 48%	↑39%
	40 mg, μία δόση	200 κάθε 12ώρες/συγχωρηγούμενα	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, μία δόση	200 κάθε 12ώρες/6 ώρες μετά	↑ 11%	↑ 5%
	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της BCRP (Πρωτεΐνη Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού) και οξείας αναστολής της P-gp από το ritonavir. Η έκταση της αύξησης των AUC και C _{max} εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της χορήγησης του ritonavir. Επιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση afatinib με Norvir (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του afatinib). Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το afatinib.			
Abemaciclib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir.			
	Η συγχωρήγηση του abemaciclib και του Norvir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχωρήγηση αυτή κριθεί αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ του abemaciclib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το abemaciclib.			
Apalutamide	Το apalutamide είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση του ritonavir και σε ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Επίσης, οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηγείται με ritonavir με αποτέλεσμα ενδεχόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σπασμών.			
	Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir με το apalutamide δεν συνιστάται.			
Ceritinib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P gp από το ritonavir. Επιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ceritinib με Norvir. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του ceritinib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το ceritinib.			
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine	Οι συγκεντρώσεις στον ορό ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με ritonavir με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.			
Encorafenib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηγείται με ritonavir, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Η συγχωρήγηση του encorafenib και του ritonavir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το ritonavir πρέπει να χρησιμοποιηθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.			
Fostamatinib	Η συγχωρήγηση του fostamatinib με ritonavir μπορεί να αυξήσει την έκθεση στον μεταβολίτη R406 του fostamatinib, οδηγώντας σε σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του fostamatinib για συστάσεις σχετικά με τη μείωση της δόσης, σε περίπτωση που προκύψουν τέτοια συμβάντα.			

Ibrutinib	Οι συγκεντρώσεις του ibrutinib στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου συνδρόμου λύσης όγκου. Η συγχορήγηση του ibrutinib και του ritonavir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το ritonavir πρέπει να χρησιμοποιηθεί, μειώστε τη δόση του ibrutinib στα 140 mg και παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για σημεία τοξικότητας			
Neratinib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir. Η ταυτόχρονη χρήση του neratinib με το Norvir αντενδείκνυται λόγω σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Venetoclax	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη και τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.3 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax). Σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την φάση τιτλοποίησης της δόσης και λαμβάνουν μια σταθερή ημερήσια δόση venetoclax, μειώστε τη δόση του venetoclax κατά τουλάχιστον 75% όταν χρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax για οδηγίες δοσολογίας).			
Αντιπηκτικά				
Rivaroxaban	10, μία δόση	600 κάθε 12 ώρες	↑ 153%	↑ 55%
	Η αναστολή του CYP3A και P-gp οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του rivaroxaban που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η χρήση του ritonavir δεν συνιστάται σε ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban.			
Vorapaxar	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir. Η συγχορήγηση του vorapaxar με Norvir πρέπει να αποφεύγεται (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του vorapaxar).			
Warfarin				
S-Warfarin	5, εφάπαξ δόση	400 κάθε 12 ώρες	↑ 9%	↓ 9%
R-Warfarin			↓ 33%	↔
	Επαγωγή των CYP1A2 και CYP2C9 οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα του R-warfarin ενώ παρατηρείται μικρή φαρμακοκινητική επίδραση στο S-warfarin όταν συγχορηγούνται με ritonavir. Μειωμένα επίπεδα R-warfarin μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αντιπηκτική δράση, συνεπώς συνιστάται να ελέγχονται οι παράμετροι αντιπηκτικότητας όταν το warfarin συγχορηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή.			
Αντιεπιληπτικά				
Carbamazepine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις carbamazepine στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το carbamazepine χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			

Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα επάγει το CYP2C9 και τη γλυκουρονίδωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντιπηκτικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών δράσεων όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir. Η phenytoin μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ritonavir.
Αντικαταθλιπτικά	
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα μπορεί να αναστέλλει το CYP2D6 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine ή sertraline. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir σε δόσεις αντιρετροϊκού (βλέπε παράγραφο 4.4).
Desipramine	100 μία από στόματος δόση 500 κάθε 12 ώρες ↑ 145% ↑ 22%
Trazodone	50, μία δόση 200 κάθε 12 ώρες ↑ 2,4-φορές ↑ 34%
	Η AUC και C _{max} του 2-υδροξυ μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 15 και 67% αντίστοιχα. Συνιστάται μείωση της δόσης του desipramine όταν συγχρησιμοποιείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα.
	Παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το trazodone όταν συγχρησιμοποιείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Εάν το trazodone συγχρησιμοποιείται με ritonavir, ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, αρχίζοντας τη θεραπεία trazodone με τη μικρότερη δόση και παρακολουθώντας τη κλινική ανταπόκριση και ανοχή.
Θεραπείες για την Ουρική Αρθρίτιδα	
Colchicine	Οι συγκεντρώσεις colchicine αναμένεται να αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιείται με ritonavir. Απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με colchicine και ritonavir (CYP3A4 και P-gp αναστολή) σε ασθενείς με νεφρική ή / και ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της colchicine.
Αντιισταμινικά	
Astemizole, terfenadine	Η συγχρησιμοποίηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις astemizole και terfenadine στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Fexofenadine	Το ritonavir μπορεί να τροποποιήσει τη μεταβολική αλληλεπίδραση του fexofenadine που προκαλείται από τη P-glycoprotein σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις fexofenadine. Τα αυξημένα επίπεδα fexofenadine μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου όσον εξελίσσεται η επαγωγή.
Loratadine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις loratadine στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το loratadine χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.

Αντιμικροβιακά

Fusidic Acid	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αμφοτέρων των fusidic acid και ritonavir και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Rifabutin ¹	150 ημερησίως	500 κάθε 12 ώρες,	↑ 4-φορές	↑ 2,5-φορές
25-O-desacetyl rifabutin metabolite			↑ 38-φορές	↑ 16-φορές
	<p>Λόγω της μεγάλης αύξησης του rifabutin AUC αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση του rifabutin με το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα (βλέπε παράγραφο 4.3). Για κάποιους αναστολείς πρωτεασών μπορεί να ενδείκνυται μείωση της δόσης rifabutin σε 150 mg 3 φορές την εβδομάδα όταν συγχορηγείται με ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεασών για συγκεκριμένες συστάσεις. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη οδηγία για τη κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης στους HIV ασθενείς.</p>			
Rifampicin	<p>Αν και η rifampicin ενδέχεται να επάγει το μεταβολισμό του ritonavir, περιορισμένα στοιχεία καταδεικνύουν ότι όταν συγχορηγούνται υψηλές δόσεις ritonavir (600 mg δύο φορές ημερησίως) με rifampicin, το επιπρόσθετο επαγωγικό αποτέλεσμα της rifampicin (κατόπιν αυτού του ritonavir μόνου του) είναι μικρό και μπορεί να μην έχει κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στα επίπεδα ritonavir σε υψηλές δόσεις θεραπείας με ritonavir. Η επίδραση του ritonavir στη rifampicin δεν είναι γνωστή.</p>			
Voriconazole	200 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	↓ 82%	↓ 66%
	200 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	↓ 39%	↓ 24%
	<p>Ταυτόχρονη χρήση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα και voriconazole αντενδείκνυται λόγω μείωσης των συγκεντρώσεων του voriconazole (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του voriconazole και του ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του οφέλους /κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση του voriconazole.</p>			
Atovaquone	<p>Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα επάγει τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του atovaquone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό και των θεραπευτικών επιδράσεων όταν το atovaquone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.</p>			
Bedaquiline	<p>Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με ritonavir μόνο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης bedaquiline και πολλαπλών δόσεων του lopinavir / ritonavir, η AUC του bedaquiline αυξήθηκε κατά 22%. Αυτή η αύξηση είναι πιθανόν να οφείλεται στο ritonavir και μια μεγαλύτερη επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί κατά την διάρκεια παρατεταμένης συγχορήγησης. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το bedaquiline, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση. Αν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση του bedaquiline με ritonavir πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος bedaquiline).</p>			
Clarithromycin	500 κάθε 12 ώρες	200 κάθε 8 ώρες	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycin metabolite			↓ 100%	↓ 99%

β2-αδρενεργικοί διεγέρτες (μακράς δράσης)	
Salmeterol	Το ritonavir αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένεται σαφής αύξηση στις συγκεντρώσεις του salmeterol στο πλάσμα. Συνεπώς η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.
Ανταγωνιστές Διαύλων Ασβεστίου	
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir.
Ανταγωνιστές Ενδοθηλίνης	
Bosentan	Η συγχορήγηση του bosentan με ritonavir μπορεί να αυξήσει τις σταθερές μέγιστες συγκεντρώσεις bosentan (C _{max}) και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).
Riociguat	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P _{gp} από το ritonavir. Η συγχορήγηση του riociguat με Norvir δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του riociguat).
Παράγωγα Εργοταμίνης	
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των παραγώγων εργοταμίνης στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Γαστροκινητικός παράγοντας	
Cisapride	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις cisapride στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Άμεσης δράσης αντιικά κατά του ιού Ηπατίτιδας C	
Glecaprevir/pibrentasvir	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της P-glycoprotein, της BCRP και του OATP1B από το ritonavir. Η ταυτόχρονη χορήγηση του glecaprevir/pibrentasvir με το Norvir αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση σε glecaprevir.
Αναστολείς HCV Πρωτεασών	
Simeprevir	200 καθημερινά 100 κάθε 12 ώρες ↑ 7,2-φορές ↑ 4,7-φορές Το ritonavir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του simeprevir στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του ritonavir με simeprevir.

Αναστολείς της HMG Co-A Αναγωγάσης

Atorvastatin, Fluvastatin,
Lovastatin, Pravastatin,
Rosuvastatin, Simvastatin

Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μεταβολισμό στο CYP3A, όπως lovastatin και simvastatin αναμένεται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Εφόσον οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, **αντενδείκνυται** ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο μεταβολισμός του atorvastatin εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A.

Αν και ο μεταβολισμός του rosuvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί μία αύξηση της έκθεσης του rosuvastatin όταν συγχωρηγείται με ritonavir. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής αλλά ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα της αναστολής του μεταφορέα. Πρέπει να χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις του atorvastatin ή του rosuvastatin όταν χρησιμοποιείται με το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Ο μεταβολισμός των pravastatin και fluvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με το ritonavir. Εάν συνιστάται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστάται pravastatin ή fluvastatin.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Ethinyl estradiol

50 µg μία δόση

500 κάθε 12
ώρες

↓ 40%

↓ 32%

Λόγω μείωσης της συγκέντρωσης της ethinyl oestradiol θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαφράγματος ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης με ταυτόχρονη χρήση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Το ritonavir είναι πιθανό να αλλάξει τη κατάσταση αιμορραγίας της μήτρας και να μειώσει τη αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανοσοκατασταλτικά

Cyclosporine, tacrolimus,
everolimus

Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις cyclosporine, tacrolimus ή everolimus στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir.

Παράγοντες
λιπιδίων

τροποποίησης

Lomitapide

Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση του lomitapide, με ισχυρούς αναστολείς αυξάνεται η έκθεση περίπου 27-φορές. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir, οι συγκεντρώσεις του lomitapide αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χρήση του Norvir με το lomitapide αντενδείκνυται (βλέπε συνταγογραφικές πληροφορίες για το lomitapide) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)

Avanafil

50, εφάπαξ δόση

600 κάθε 12
ώρες

↑ 13-φορές

↑ 2,4-φορές

Ταυτόχρονη χρήση του avanafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Sildenafil

100, εφάπαξ δόση

500 κάθε 12
ώρες

↑ 11-φορές

↑ 4-φορές

Ταυτόχρονη χρήση του sildenafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε καμία περίπτωση οι δόσεις του sildenafil δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 25 mg σε 48 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χρήση του sildenafil με ritonavir **αντενδείκνυται** σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Tadalafil 20, εφάπαξ δόση 200 κάθε 12 ώρες ↑ 124% ↔

Η ταυτόχρονη χρήση του tadalafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε μειωμένες δόσεις όχι μεγαλύτερες των 10 mg tadalafil κάθε 72 ώρες με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν το tadalafil χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος tadalafil.

Vardenafil 5, εφάπαξ δόση 600 κάθε 12 ώρες ↑ 49-φορές ↑ 13-φορές

Η ταυτόχρονη χρήση του vardenafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κατευναστικά/ Υπναγωγά

Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος και παρεντερική midazolam

Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις clorazepate, diazepam, estazolam και flurazepam στο πλάσμα και συνεπώς, **αντενδείκνυται** (βλέπε παράγραφο 4.3). Η midazolam μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με Norvir μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της βενζοδιαζεπίνης αυτής. Δεν έχει γίνει καμία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων για τη συγχωρήγηση του Norvir με βενζοδιαζεπίνες. Βάσει στοιχείων από άλλους CYP3A4 αναστολείς, οι συγκεντρώσεις της midazolam στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η midazolam χορηγείται από στόματος. Ως εκ τούτου, το Norvir δε θα πρέπει να συγχωρηγείται με την από στόματος χορηγούμενη midazolam (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ απαιτείται προσοχή για τη συγχωρήγηση του Norvir και της παρεντερικής χορηγούμενης midazolam. Στοιχεία από την ταυτόχρονη χρήση της παρεντερικής midazolam με άλλους αναστολείς πρωτεασών υποδεικνύουν μία πιθανή αύξηση 3-4 φορές των επιπέδων της midazolam στο πλάσμα. Εάν το Norvir συγχωρηγείται με παρεντερική midazolam, θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης (ICU) ή παρεμφερή μονάδα για την εξασφάλιση στενής κλινικής παρακολούθησης και κατάλληλης ιατρικής αντιμετώπισης σε περίπτωση έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της midazolam, ειδικά εάν απαιτείται χορήγηση περισσότερων της μίας εφάπαξ δόσης midazolam.

Triazolam 0.125 εφάπαξ δόση 200, 4 δόσεις ↑ >20 φορές ↑ 87%

Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις triazolam στο πλάσμα και συνεπώς **αντενδείκνυται** (βλέπε παράγραφο 4.3).

Pethidine 50 εφάπαξ από στόματος δόση 500 κάθε 12 ώρες ↓ 62% ↓ 59%

Norpethidine metabolite ↑ 47% ↑ 87%

Η χρήση του pethidine και του ritonavir **αντενδείκνυται** λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη norpethidine που έχει αμφοότερες, αναλγητική και διεγερτική του Κ.Ν.Σ. δραστηριότητα. Αυξημένες συγκεντρώσεις norpethidine μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις από το ΚΝΣ (π.χ. σπασμοί), βλέπε παράγραφο 4.3.

Alprazolam 1, εφάπαξ δόση 200 κάθε 12 ώρες, 2 ημέρες ↑ 2,5 φορές ↔
500 κάθε 12 ώρες, 10 ↓ 12% ↓ 16%

ημέρες

Ο μεταβολισμός του alprazolam αναστάλθηκε μετά την έναρξη του ritonavir. Μετά από χρήση του ritonavir για 10 ημέρες δε παρατηρήθηκε ανασταλτική δράση του ritonavir. Απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών όταν το alprazolam συγχωρηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή και πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού του alprazolam.

Buspirone

Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις buspirone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το buspirone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.

Υπνωτικός Παράγοντας

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

Το zolpidem και το ritonavir μπορεί να συγχωρηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές υπνωτικές επιδράσεις.

Διακοπή καπνίσματος

Bupropion	150	100 κάθε 12 ώρες	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 κάθε 12 ώρες	↓ 66%	↓ 62%

Το bupropion μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2B6. Ταυτόχρονη χορήγηση bupropion με επαναλαμβανόμενες δόσεις ritonavir αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα του bupropion. Οι δράσεις αυτές θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν επαγωγή του μεταβολισμού του bupropion. Ωστόσο, επειδή το ritonavir έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6 in vitro, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση bupropion. Σε αντίθεση με τη μακροχρόνια χορήγηση του ritonavir, δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση με bupropion μετά από βραχυχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων του ritonavir (200 mg δύο φορές ημερησίως επί 2 ημέρες), γεγονός που υποδεικνύει ότι οι μειώσεις των συγκεντρώσεων bupropion ενδέχεται να εμφανιστούν αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της συγχωρήγησης με ritonavir.

Στεροειδή

Εισπνεόμενα, ενέσιμα ή ενδορρινικά fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone

Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 86% στη μελέτη αυτή) σε ασθενείς που λάμβαναν ritonavir και εισπνεόμενη ή ενδορρινικά χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη· παρόμοιες δράσεις μπορεί επίσης να προκύψουν με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A π.χ. βουδεσονίδη και τριαμσινολόνη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Dexamethasone

Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις dexamethasone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το dexamethasone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.

Prednisone	20	200 κάθε 12 ώρες	↑ 28%	↑ 9%
------------	----	------------------	-------	------

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το prednisone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir. Η AUC του μεταβολίτη prednisolone αυξήθηκε κατά 37 και 28% μετά από 4 και 14 ημέρες ritonavir, αντίστοιχα.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς

Levothyroxine

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία που υποδηλώνουν πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ προϊόντων που περιέχουν ritonavir και levothyroxine. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με levothyroxine τουλάχιστον κατά τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη και/ή λήξη της θεραπείας με ritonavir.

ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο

1. Βάσει σύγκρισης σε παράλληλες ομάδες.
 2. Η sulfamethoxazole συγχωρηγήθηκε με trimethoprim.
-

Έχουν αναφερθεί καρδιακά και νευρολογικά περιστατικά όταν το ritonavir συγχωρηγήθηκε με disopyramide, mexiletine ή nefazodone. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιπρόσθετα των αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται ανωτέρω, εφόσον το ritonavir συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα των αυξημένων θεραπευτικών και τοξικών επιδράσεων λόγω της αντικατάστασης της πρωτεϊνικής σύνδεσης των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων όταν το ritonavir χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής περιέχονται επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων (π.χ. omeprazole ή ranitidine) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών. Για εξειδικευμένες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της συγχωρήγησης των παραγόντων που μειώνουν την οξύτητα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών. Βάσει μελετών αλληλεπίδρασης με φαρμακοκινητικά ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεασών (lopinavir/ritonavir, atazanavir), ταυτόχρονη χορήγηση omeprazole ή ranitidine δεν τροποποιεί σημαντικά την αποτελεσματικότητα του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή παρά την ελάχιστη τροποποίηση της έκθεσης (περίπου 6-18%).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (6100 γεννήσεις ζώντων) εγκύων γυναικών εκτέθηκε σε ritonavir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Από αυτές, σε 2800 γεννήσεις ζώντων υπήρξε έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Τα στοιχεία αυτά στη πλειοψηφία τους αναφέρονται σε εκθέσεις όπου το ritonavir χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία και όχι στις θεραπευτικές δόσεις του ritonavir αλλά σε μικρότερες δόσεις ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής άλλων αναστολέων πρωτεασών. Τα στοιχεία αυτά δεν δείχνουν αύξηση της συχνότητας συγγενών ανωμαλιών συγκριτικά με τις συχνότητες που παρατηρούνται σε συστήματα παρακολούθησης συγγενών ανωμαλιών στο πληθυσμό. Στοιχεία από ζώα έδειξαν τοξικότητα στη αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Norvir μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Το ritonavir ασκεί αρνητική αλληλεπίδραση στα από στόματος αντισυλληπτικά. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία αναφέρουν ότι το ritonavir βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ριτοναβίρης στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις του φαρμάκου στην παραγωγή γάλακτος. Λόγω της δυνατότητας (1) μετάδοσης του HIV (σε βρέφη αρνητικά για ιό HIV), (2) ανάπτυξης ιικής ανοτοχής (σε βρέφη με HIV) και (3) σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφος που θηλάζει, οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HIV δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θηλάζουν τα βρέφη τους εάν λαμβάνουν Norvir.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του ritonavir στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν βλαβερές επιπτώσεις του ritonavir στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ζάλη αποτελεί μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή εξαρτώνται από το συγκεκριμένο συγχωρηγούμενο αναστολέα πρωτεασών. Για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγκεκριμένου συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες ασθενείς

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν ritonavir μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα ήταν γαστρεντερικές διαταραχές (όπως διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος (άνωτερου και κατώτερου)), νευρολογικές διαταραχές (όπως παραισθησία και παραισθησία στοματική) και κόπωση/εξασθένιση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μέτριας έως σοβαρής έντασης με πιθανή ή δυνατή συσχέτιση με το ritonavir. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι αναφορές που σημειώνονται ως άγνωστης συχνότητας προσδιορίστηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά τη κυκλοφορία.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες ασθενείς		
Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	Μειωμένα λευκοκύτταρα, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα ουδετερόφιλα, αυξημένα ηωσινόφιλα, θρομβοπενία Αυξημένα ουδετερόφιλα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Σπάνιες	Υπερευαισθησία που συμπεριλαμβάνει κνίδωση και οίδημα προσώπου Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια, ουρική αρθρίτιδα, οίδημα και οίδημα περιφερικό, αφυδάτωση (συχνά σχετιζόμενη με συμπτώματα από το γαστρεντερικό) Σακχαρώδης διαβήτης Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές	Δυσγευσία, παραισθησία στοματική και περιφερική, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια Αϋπνία, άγχος, σύγχυση, διαταραχή στην προσοχή, συγκοπή, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, υπόταση συμπεριλαμβανομένης ορθοστατικής υπότασης, περιφερική ψυχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Φαρυγγίτιδα, άλγος του στοματοφάρυγγα, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές	Κοιλιακό άλγος (άνω και κάτω κοιλίας), ναυτία, διάρροια (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής με διαταραχή ηλεκτρολυτών), έμετος, δυσπεψία Ανορεξία, μετεωρισμός, στοματικό έλκος, αιμορραγία του γαστρεντερικού, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένων αυξημένων AST, ALT, GGT), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (συμπεριλαμβανομένου ίκτερου)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες	Κνησμός, εξάνθημα, (συμπεριλαμβανομένου ερυθρηματώδους και κηλιδοβλατιδώδους) Ακμή Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία και οσφυαλγία
	Συχνές	Μυοσίτιδα, ραβδομύλωση, μυαλγία, μυοπάθεια/CPK αυξημένη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Αυξημένη ούρηση, νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. ολιγουρία, αυξημένη κρεατινίνη)
	Όχι συχνές	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
	Μη γνωστές	Νεφρολιθίαση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση που συμπεριλαμβάνει εξασθένιση, έξαψη, αίσθηση καύσου
	Συχνές	Πυρετός, απώλεια βάρους
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αμυλάση αυξημένη, ελεύθερη και ολική θυροξίνη μειωμένη
	Όχι συχνές	Γλυκόζη αυξημένη, μαγνήσιο αυξημένο, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών υπερβαίνουσα το πενταπλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών τιμών, έκδηλη ηπατίτις και ίκτερος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ritonavir ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος εκδήλωσής τους ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ritonavir, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε κάποιες περιπτώσεις σημειώθηκε θάνατος. Οι ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη ενδέχεται να αντιμετωπίζουν κίνδυνο αυξημένων τριγλυκεριδίων και παγκρεατίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του Norvir στα παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η εμπειρία της οξείας υπερδοσολογίας με ritonavir στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Στις κλινικές μελέτες, ένας ασθενής πήρε ritonavir 1500 mg/ημερησίως για δύο ημέρες και ανέφερε παραισθησία η οποία υποχώρησε μετά τη μείωση της δοσολογίας. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας με ηωσινοφιλία.

Τα συμπτώματα τοξικότητας που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντίκια και αρουραίους) περιλαμβάνουν μειωμένη δραστηριότητα, αταξία, δύσπνοια και τρόμο.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερβολική δόση ritonavir. Η αντιμετώπιση της υπερβολικής λήψης ritonavir θα πρέπει να συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και τη παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Λόγω των χαρακτηριστικών διαλυτότητας και της πιθανότητας αποβολής από το έντερο, προτείνεται η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας να περιλαμβάνει πλύσεις στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Επειδή το ritonavir μεταβολίζεται ευρέως από το ήπαρ και δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η κάθαρση να είναι αποτελεσματική για σημαντική απομάκρυνση του φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιϊκό για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεασών Κωδικός ATC: J05AE03.

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Η φαρμακοκινητική ενίσχυση του ritonavir βασίζεται στη δραστικότητα του ritonavir ως ένας ισχυρός αναστολέας του μεταβολισμού μέσω του CYP3A. Ο βαθμός της ενίσχυσης σχετίζεται με τη μεταβολική οδό του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών και την επίδραση του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών στο μεταβολισμό του ritonavir. Η μέγιστη αναστολή του μεταβολισμού συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών γενικώς επιτυγχάνεται με δόσεις ritonavir 100 mg ημερησίως έως 200 mg δύο φορές ημερησίως αφού εξαρτάται από τον συγκεκριμένο αναστολέα πρωτεασών. Για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του ritonavir στο μεταβολισμό των συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγκεκριμένων συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Το ritonavir είναι ένας πεπτιδομμητικός αναστολέας των πρωτεασών aspartyl HIV-1 και HIV-2, που είναι δραστικός όταν χορηγείται από στόματος. Η αναστολή της πρωτεασών HIV αφαιρεί στο ένζυμο την ικανότητα να συνθέτει την πρόδρομη πολυπρωτεΐνη gag-pol οδηγώντας έτσι στην παραγωγή στελεχών HIV ανώριμης μορφολογίας που δεν είναι ικανά να προάγουν νέους κύκλους μόλυνσης. Το ritonavir έχει εκλεκτική συγγένεια με την πρωτεάση HIV και μικρή ανασταλτική δραστηριότητα κατά των aspartyl πρωτεασών του ανθρώπου.

Το ritonavir ήταν ο πρώτος αναστολέας πρωτεασών (εγκρίθηκε το 1996) για τον οποίο αποδείχτηκε δραστηριότητα σε μία μελέτη με κλινικά σημεία. Ωστόσο, λόγω των μεταβολικών ανασταλτικών του ιδιοτήτων του ritonavir, η χρήση του ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής των άλλων αναστολέων πρωτεασών αποτελεί τη κύρια χρήση του ritonavir στη κλινική πράξη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Αξιολογήθηκε το διάστημα QTcF σε μία τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (moxifloxacin 400 mg άπαξ ημερησίως) ελεγχόμενη με διπλά διασταυρούμενο σχεδιασμό κλινική μελέτη σε 45 υγιά άτομα με 10 μετρήσεις κάθε 12 ώρες στην Ημέρα 3. Οι μέγιστες μέσες διαφορές (95% ανώτερο όριο εμπιστοσύνης) στο QTcF συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 5,5 (7,6) για 400 mg ritonavir δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση του ritonavir την Ημέρα 3 ήταν περίπου 1,5 φορές υψηλότερη συγκριτικά με εκείνη που παρατηρήθηκε με δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθερή κατάσταση. Ουδείς ασθενής εμφάνισε αύξηση στο QTcF ≥ 60 msec από την αρχή της θεραπείας ή διάστημα QTcF που να υπερβαίνει το ενδεχόμενα σχετιζόμενο κλινικά όριο των 500 msec.

Επίσης παρατηρήθηκε ήπια παράταση του διαστήματος PR σε άτομα που λάμβαναν lopinavir/ritonavir στην ίδια μελέτη την Ημέρα 3. Οι μέσες αλλαγές στο διάστημα PR από την αναφορά κυμαίνονταν από 11,0 έως 24,0 ms κατά το 12ωρο διάστημα μετά τη δόση. Το υψηλότερο διάστημα PR ήταν 252 msec και δεν παρατηρήθηκε καρδιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντοχή

Έχουν επιλεγεί *in vitro* μεμονωμένα ανθεκτικά στελέχη HIV-1 στο ritonavir και μεμονωμένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις ritonavir.

Η μείωση της αντιρετροϊκής δραστηριότητας συνδέεται κυρίως με τις πρωτεϊνικές μεταλλάξεις V82A/F/T/S και I84V. Η συσσώρευση άλλων μεταλλάξεων στο γονίδιο της πρωτεασών (που συμπεριλαμβάνονται στις θέσεις 20, 33, 36, 46, 54, 71 και 90) συμβάλλουν επίσης στη αντοχή στο ritonavir. Γενικά, εφόσον συσσωρεύονται οι μεταλλάξεις που συνδέονται με την αντοχή στο ritonavir, μπορεί να μειώνεται η ευαισθησία για επιλογή άλλων αναστολέων πρωτεασών λόγω διασταυρούμενης αντοχής. Πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ή στις επίσημες συνεχείς αναθεωρήσεις των άλλων αναστολέων πρωτεασών για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τις πρωτεϊνικές μεταλλάξεις που συνδέονται με μειωμένη ανταπόκριση στους παράγοντες αυτούς.

Δεδομένα κλινικής φαρμακοδυναμικής

Τα αποτελέσματα του ritonavir (σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) στους βιολογικούς δείκτες της νόσου όπως τα κύτταρα CD4 και το ιϊκό RNA αξιολογήθηκαν σε μερικές μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Οι ακόλουθες έρευνες είναι οι πλέον σημαντικές.

Χορήγηση σε ενήλικες

Μια ελεγχόμενη μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1996 με ritonavir που χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και οι οποίοι είχαν λάβει από πριν αγωγή με νουκλεοσιδικά ανάλογα και που παρουσίαζαν ένα αριθμό CD4 κυττάρων ≤ 100 κύτταρα/μλ, έδειξε μείωση της θνησιμότητας και των συμβάντων που ορίζουν το AIDS. Η μέση αλλαγή από τις τιμές προ της θεραπείας ήταν για τα επίπεδα του RNA HIV $-0,79 \log_{10}$ (μέγιστη μέση ελάττωση $-1,29 \log_{10}$) στην ομάδα ritonavir έναντι $-0,01 \log_{10}$ στην ομάδα ελέγχου μετά από 16 εβδομάδες. Τα νουκλεοσιδικά που χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα σε αυτή τη μελέτη ήταν η zidovudine, stavudine, didanosine και η zalcitabine.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1996 σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε πιο πρώιμο στάδιο (CD4 200-500 κύτταρα/μl) που δεν υποβλήθηκαν σε προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία, το ritonavir σε συνδυασμό με τη ζιδοβουδίνη ή σε μονοθεραπεία μείωσε το ιικό φορτίο στο πλάσμα και αύξησε τον αριθμό των CD4. Η μέση αλλαγή από τις τιμές προ της θεραπείας για το RNA HIV ήταν $-0,88 \log_{10}$ στην ομάδα ritonavir έναντι $-0,66 \log_{10}$ στην ομάδα ritonavir + zidovudine έναντι $-0,42 \log_{10}$ στην ομάδα zidovudine μετά από 48 εβδομάδες.

Η συνέχιση της θεραπείας με ritonavir πρέπει να αξιολογηθεί βάσει του ιικού φορτίου λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αντοχής όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1

Χορήγηση σε παιδιά

Σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1998 σε παιδιά με λοίμωξη HIV που βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση, υπήρξε σημαντική διαφορά ($p = 0,03$) στα επίπεδα του ανιχνεύσιμου RNA που ευνοεί το τριπλό σχήμα (ritonavir, zidovudine και lamivudine) μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 2003, 50 μη προθεραπευμένα με αναστολείς πρωτεασών και lamivudine παιδιά με νόσο HIV-1 ηλικίας 4 εβδομάδων έως 2 ετών έλαβαν ritonavir 350 ή 450 mg/m² κάθε 12 ώρες μαζί με zidovudine 160 mg/m² κάθε 8 ώρες και lamivudine 4 mg/kg κάθε 12 ώρες. Σε ανάλυση πρόθεσης – προς– θεραπεία 72% και 36% των ασθενών πέτυχαν μείωση του HIV-1 RNA στο πλάσμα της τάξης των ≤ 400 αντιγράφων/ml στην Εβδομάδα 16 και 104, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια σε αμφότερα τα δοσολογικά σχήματα και σε όλες τις ηλικίες των ασθενών.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 2000, 76 παιδιά με λοίμωξη από HIV-1 ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών μη προθεραπευμένα με αναστολείς πρωτεασών και lamivudine και/ή stavudine έλαβαν ritonavir 350 ή 450 mg/m² κάθε 12 ώρες συγχρηγούμενο με lamivudine και stavudine. Σε ανάλυση πρόθεσης – προς– θεραπεία, 50% και 57% των ασθενών στις ομάδες 350 και 450 mg/m² αντίστοιχα, πέτυχαν μείωση του HIV-1 RNA στο πλάσμα της τάξης των ≤ 400 αντιγράφων/ml στην Εβδομάδα 48.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Δεν υπάρχει παρεντερική μορφή του ritonavir, και συνεπώς δεν έχει προσδιοριστεί το μέγεθος της απορρόφησης και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά του. Η φαρμακοκινητική του ritonavir μελετήθηκε σε ενήλικες HIV οροθετικούς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν με τροφή σχήματα πολλαπλών δόσεων. Στις πολλαπλές δόσεις, η αύξηση του ritonavir είναι ελαφρώς μικρότερη από την αναμενόμενη βάσει των αποτελεσμάτων από την εφάπαξ δόση, επειδή αυξήθηκε η κάθαρσή του αναλογικά με το χρόνο και τη δόση (CI/F). Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του ritonavir μειώθηκαν με το χρόνο πιθανώς λόγω ενζυμικής επαγωγής, αλλά σταθεροποιήθηκαν προς το τέλος των 2 εβδομάδων. Με την αύξηση της δοσολογίας, ο χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) παρέμεινε σταθερός στις 4 περίπου ώρες. Η νεφρική κάθαρση είχε μέση τιμή μικρότερη από 0,1 l/h και ήταν σχετικά σταθερή καθ' όλη την κλιμάκωση της δοσολογίας.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που παρατηρήθηκαν με τα διάφορα δοσολογικά σχήματα του ritonavir ως μονοθεραπεία αναφέρονται στο κάτωθι πίνακα.

	Δοσολογικό Σχήμα του Ritonavir				
	100 mg άπαξ ημερησίως	100 mg δύο φορές ημερησίως ¹	200 mg άπαξ ημερησίως	200 mg δύο φορές ημερησίως	600 mg δύο φορές ημερησίως
C_{max} (μg/mL)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (μg/mL)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 ή 24}	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5

($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)					
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 έως 5
CI/F (L/h)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹ Οι τιμές εκφράζονται ως γεωμετρικές παράμετροι. Σημείωση: το ritonavir δοσολογήθηκε μετά από ένα γεύμα σε όλα τα αναφερόμενα σχήματα.

Επίδραση της τροφής στην από στόματος απορρόφηση

Η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg κόνεως ritonavir για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα μέτριο σε λιπαρά (617 kcal, 29% θερμίδες από λίπος) συνδέεται με μέση μείωση των συγκεντρώσεων AUC_{inf} και C_{max} του ritonavir κατά 20 και 39%, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη λήψη σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση με γεύμα υψηλό σε λιπαρά (917 kcal, 60% θερμίδες από λίπος) συνδέεται με μέση μείωση των συγκεντρώσεων AUC_{inf} και C_{max} του ritonavir κατά 32 και 49%, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη λήψη σε κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Ο εμφανής όγκος κατανομής (V_B/F) του ritonavir είναι περίπου 20-40 l μετά από εφάπαξ δόση 600 mg. Η δέσμευση του ritonavir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 98-99% και παραμένει σταθερή εντός εύρους συγκεντρώσεων 1,0 – 100 $\mu\text{g/ml}$. Το ritonavir δεσμεύει αμφοτέρως τις ανθρώπινες l-acid glycoprotein (AAG) και λευκωματίνη ορού (HSA) με παρόμοια συγγένεια.

Μελέτες κατανομής στους ιστούς με ραδιενεργό ritonavir ¹⁴C σε αρουραίους έδειξε ότι το ήπαρ, τα επινεφρίδια, το πάγκρεας, οι νεφροί και ο θυρεοειδής έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ritonavir. Αναλογικές συγκεντρώσεις ιστού προς πλάσμα περίπου της τάξης του 1 που μετρήθηκαν σε λεμφαδένες αρουραίων δείχνουν ότι το ritonavir κατανέμεται στους λεμφικούς ιστούς. Το ritonavir διεισδύει ελάχιστα στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

Παρατηρήθηκε ότι το ritonavir μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ηπατικό σύστημα κυτοχρώματος P450, κυρίως από την οικογένεια ισοενζύμων CYP3A και σε μικρότερο βαθμό από το ισόμορφο CYP2D6. Μελέτες σε ζώα καθώς και μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικρόσωμα έδειξαν ότι το ritonavir υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Στον άνθρωπο έχουν προσδιορισθεί τέσσερις μεταβολίτες του ritonavir. Το isopropylthiazole (M-2) είναι ο σημαντικότερος μεταβολίτης από οξείδωση και έχει αντίκρη δραστηριότητα παρόμοια με αυτή του μητρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εντούτοις, η AUC του μεταβολίτη M-2 ήταν της τάξης του 3% της AUC του μητρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Μικρές δόσεις του ritonavir έδειξαν σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των άλλων αναστολέων πρωτεασών (και άλλων προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4) και άλλοι αναστολείς πρωτεασών ενδέχεται να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μελέτες σε ανθρώπους με ραδιενεργό ritonavir έδειξαν ότι αποβάλλεται κυρίως από το ηπατοχολικό σύστημα. Περίπου 86% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα, μέρος του οποίου θεωρείται ότι είναι ritonavir που δεν απορροφήθηκε. Σε αυτές τις μελέτες η νεφρική απέκκριση δεν έδειξε να είναι σημαντική οδός αποβολής του ritonavir. Αυτό συμφωνεί με τις παρατηρήσεις που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα.

Ειδικό πληθυσμοί

Δεν σημειώθηκαν σημαντικές κλινικές διαφορές της AUC ή της C_{max} μεταξύ ανδρών και γυναικών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με το σωματικό βάρος ή τη σωματική μάζα. Οι εκθέσεις του ritonavir στο πλάσμα σε ασθενείς 50-70 ετών όταν έλαβαν 100 mg σε συνδυασμό με lopinavir ή σε μεγαλύτερες δόσεις επί απουσίας άλλων αναστολέων πρωτεασών είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεότερους ενήλικες.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του ritonavir σε υγιείς εθελοντές (500 mg δύο φορές ημερησίως) και σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Class A και B, 400 mg δύο φορές ημερησίως), η έκθεση στο ritonavir μετά την προσαρμογή της δόσης σε κανονικά επίπεδα δεν είχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του ritonavir δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο, επειδή η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της συνολικής κάθαρσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε σε παιδιά άνω των δύο ετών με λοίμωξη HIV που ελάμβαναν δόσεις 250 mg/m² έως 400 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις ritonavir μετά από 350 έως 400 mg/m² δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg (περίπου 330 mg/m²) δύο φορές ημερησίως. Στις δοσολογικές ομάδες, η από στόματος κάθαρση του ritonavir (CL/F/m²) ήταν περίπου 1,5 έως 1,7 φορές ταχύτερη στους παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 2 ετών συγκριτικά με τους ενήλικες.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκαν σε παιδιά με νόσο HIV μικρότερα των δυο ετών που έλαβαν δόσεις από 350 έως 450 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις του ritonavir στη μελέτη αυτή παρουσίασαν μεγάλη διαφοροποίηση και ήταν μικρότερες συγκριτικά με εκείνες των ενηλίκων που έλαβαν 600 mg (περίπου 330 mg/m²) δύο φορές ημερησίως. Στις δοσολογικές ομάδες η από στόματος κάθαρση του ritonavir (CL/F/m²) μειώθηκε με την ηλικία με μέσες τιμές της τάξης των 9,0 L/h/m² σε παιδιά μικρότερα των 3 μηνών, 7,8 L/h/m² σε παιδιά μεταξύ 3 και 6 μηνών και 4,4 L/h/m² σε παιδιά μεταξύ 6 και 24 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ζώα έδειξαν ως σημαντικότερα όργανα στόχους τα ακόλουθα: ήπαρ, αμφιβληστροειδή, θυρεοειδή αδένες και νεφρούς. Οι ηπατικές μεταβολές περιλάμβαναν ηπατοκυτταρικά, χολικά και φαγοκυτταρικά στοιχεία που συνοδεύονταν από αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Έχουν παρατηρηθεί σε όλες τις μελέτες που διεξήχθησαν με ritonavir σε τρωκτικά, υπερπλασία του χρωστικού επιθηλίου (RPE) και εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ενώ αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους. Στοιχεία μεγάλης μεγέθυνσης συνηγορούν ότι αυτές οι αλλαγές του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι αποτέλεσμα φωσφολιποειδωσης. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές στον άνθρωπο έδειξαν ότι δεν υπήρξαν οφθαλμολογικές μεταβολές που να σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν. Όλες οι μεταβολές του θυρεοειδούς υποχώρησαν με τη διακοπή του ritonavir. Η κλινική έρευνα σε ανθρώπους δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στους ελέγχους της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι νεφρικές μεταβολές που περιλαμβάνουν σωληναριακή εκφύλιση, χρόνια φλεγμονή και πρωτεϊνουρία που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους, πιστεύεται ότι οφείλονται σε αυθόρμητη νόσο χαρακτηριστική για το είδος. Επιπρόσθετα, δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές νεφρικές διαταραχές στις κλινικές δοκιμές.

Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου που παρατηρήθηκε στους αρουραίους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο βάρος σώματος εμβρύου και καθυστερήσεις οστεοποίησης και σπλαγχνικές αλλαγές που συμπεριλαμβάνουν καθυστερημένη κάθοδο όρχεων) προέκυψε κυρίως σε τοξική για την εγκυμοσύνη δοσολογία. Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου σε κόνικλους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο μέγεθος απογόνων και μειωμένο βάρος εμβρύων) προέκυψε σε τοξική για την εγκυμοσύνη δοσολογία.

Δεν διαπιστώθηκε ότι το ritonavir προκαλεί μεταλλάξεις ή διαιρέσεις σε σειρές ανθρωπίνων κυττάρων κατά τις δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo* που συμπεριλαμβάνουν την δοκιμασία Ames της αναστροφής βακτηριδιακής μετάλλαξης με το *S. typhimurium* και την *E. coli*, την δοκιμασία

λεμφώματος του ποντικιού, δοκιμασία μικροπυρηνικού ελέγχου στον ποντικό και την δοκιμασία των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν ογκογενετικό δυναμικό, χαρακτηριστικό για αυτά τα είδη, αλλά που θεωρείται άνευ σημασίας για τον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κοποβιδόνη
Σορβιτάνης λαουρικός εστέρας
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Μετά την ανάμειξη με τροφή ή υγρό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2: να καταναλωθεί μέσα σε 2 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φακελλίσκος από φύλλο πολυαιθυλενίου/αλουμινίου/πολυτερεφθαλικού εστέρα αιθυλενογλυκόλης. 30 φακελλίσκοι ανά συσκευασία. Στη συσκευασία περιλαμβάνονται ένα δοχείο ανάμειξης και δύο βαθμονομημένες, δοσολογικές σύριγγες των 10 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Για λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του Norvir, κόνις για πόσιμο ελαιώρημα, παραπέμψετε τον ασθενή ή το φραντιστή στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, παράγραφος 3.

Χορήγηση με τροφή

- Το πλήρες περιεχόμενο κάθε φακελλίσκου πρέπει να προστίθεται σε μια μικρή ποσότητα μαλακής τροφής (π.χ. σάλτσα μήλου ή πουτίγκα βανίλιας). Το σύνολο του μείγματος της μαλακής τροφής πρέπει να χορηγηθεί εντός 2 ωρών.

Χορήγηση με υγρά

Το πλήρες περιεχόμενο κάθε φακελλίσκου πρέπει να διαλύεται σε 9,4 mL υγρού (νερό, σοκολατούχο γάλα, ή βρεφική τροφή) οδηγώντας σε τελική συγκέντρωση 10 mg ανά mL. Ο ασθενής/φροντιστής πρέπει να καθοδηγηθεί να ακολουθήσει τις παρακάτω οδηγίες:

- Η δοσιμετρική σύριγγα και το δοχείο ανάμειξης πρέπει να πλένονται με ζεστό νερό και υγρό πιάτων και έπειτα να ξεπλένονται και να αφήνονται να στεγνώσουν στον αέρα πριν από την πρώτη χρήση.
- Αναρροφήστε 9,4 mL του υγρού χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική σύριγγα που παρέχεται, απομακρύνετε τις φυσαλίδες και μεταγγίστε το υγρό στο δοχείο ανάμειξης. Όλες οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται σε mL χρησιμοποιώντας τη σύριγγα.
- Προσθέστε όλο το περιεχόμενο του 1 φακελλίσκου (100 mg) στο δοχείο ανάμειξης.

- Κλείστε το καπάκι και ανακινήστε δυνατά για τουλάχιστον 90 δευτερόλεπτα έως ότου διαλυθούν όλα τα συσσωματώματα.
- Αφήστε το υγρό σε ηρεμία για 10 λεπτά, προκειμένου να εξαφανιστούν οι περισσότερες φυσαλίδες.
- Χρησιμοποιήστε τη δοσιμετρική σύριγγα που παρέχεται για να μετρήσετε και να χορηγήσετε τον συνταγογραφούμενο όγκο σε mL (βλέπε παράγραφο 4.2). Βεβαιωθείτε ότι έχουν απομακρυνθεί οι φυσαλίδες πριν από τη χορήγηση της δόσης.
- Όταν αναμειχτεί η σκόνη, το έτοιμο εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 ωρών.
- Απορρίψτε το μίγμα που περίσσεψε στο δοχείο ανάμειξης.
- Μετά τη χρήση η δοσιμετρική σύριγγα και το δοχείο ανάμειξης πρέπει να καθαρίζονται αμέσως με ζεστό νερό και υγρό πιάτων.
- Εάν η σύριγγα σπάσει ή είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθεί, η σύριγγα πρέπει να πεταχτεί και μια καινούρια σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/016/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκού χρώματος, ωοειδές με ανάγλυφο το [λογότυπο Abbott] και «NK».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ritonavir ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών που έχουν προσβληθεί από HIV-1 (ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ritonavir θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ritonavir χορηγούνται από του στόματος και θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Norvir θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, σπάζονται ή θρυμματίζονται.

Δοσολογία

Η δοσολογία του ritonavir ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους αναστολείς πρωτεάσης πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεάσης.

Οι ακόλουθοι HIV-1 αναστολείς πρωτεασών έχουν εγκριθεί για χρήση με το ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή στις αναφερόμενες δόσεις:

Ενήλικες

Amprenavir 600 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Atazanavir 300 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg άπαξ ημερησίως.

Fosamprenavir 700 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως.

Lopinavir σε συνδυασμό με ritonavir (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ή 800 mg/200 mg.

Saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε προθεραπευμένους (ART) ασθενείς. Έναρξη θεραπείας με saquinavir 500 mg δύο φορές ημερησίως και με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, στη συνέχεια saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε

πρωτοθεραπευόμενους (ART naïve) ασθενείς.

Tipranavir 500 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 200 mg δύο φορές ημερησίως Tipranavir με ritonavir δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.

Darunavir 600 mg δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή (ART) ασθενείς. Darunavir 800 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg άπαξ ημερησίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάποιους προθεραπευμένους (ART) ασθενείς. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία άπαξ ημερησίως στους προθεραπευμένους (ART) ασθενείς ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη darunavir.

Darunavir 800 mg άπαξ ημερησίως με ritonavir 100 mg άπαξ ημερησίως σε ART πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι

Το ritonavir συνιστάται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Για περαιτέρω συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία, ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος των άλλων αναστολέων πρωτεάσης που είναι εγκεκριμένοι για συγχορήγηση με ritonavir.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή το ritonavir μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ ενδέχεται να είναι κατάλληλο για χρήση με προσοχή ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ανάλογα με τον συγκεκριμένο αναστολέα πρωτεάσης με τον οποίο συγχορηγείται. Ωστόσο, εφόσον η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης σώματος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για συγκεκριμένες πληροφορίες δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των συγχορηγούμενων αναστολέων πρωτεάσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ritonavir δεν θα πρέπει να δίνεται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.3). Λόγω απουσίας φαρμακοκινητικών μελετών σε ασθενείς με σταθερή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Grade C) χωρίς ρήξη της αντιρρόπησης, θα πρέπει να εφαρμόζεται προσοχή όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής επειδή ενδέχεται να προκύψουν αυξημένα επίπεδα των συγχορηγούμενων Αναστολέων Πρωτεάσης. Ειδικές συστάσεις για τη χρήση ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία εξαρτώνται από το συγχορηγούμενο αναστολέα πρωτεάσης. Θα πρέπει να μελετάται η ΠΧΠ του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεάσης για συγκεκριμένες πληροφορίες δοσολογίας στο πληθυσμό αυτό των ασθενών.

Η δοσολογία του ritonavir ως αντιρετροϊκός παράγοντας

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Norvir είναι 600 mg (6 δισκία) δύο φορές ημερησίως (συνολικά 1200mg την ημέρα) από το στόμα.

Σταδιακή αύξηση της δόσης του ritonavir κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της ανοχής. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με 300 mg (3 δισκία) δύο φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα τριών ημερών και να αυξάνεται ανά 100 mg (1 δισκίο) δύο φορές ημερησίως μέχρι τα 600 mg δύο φορές ημερησίως μέσα σε διάστημα όχι μεγαλύτερο των 14 ημερών. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παραμένουν στα 300 mg δύο φορές ημερησίως για περισσότερο από 3 ημέρες.

Παιδιά και έφηβοι (2 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δοσολογία του Norvir στα παιδιά είναι 350 mg/m² δύο φορές ημερησίως από το στόμα και δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 600 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Norvir θα πρέπει να ξεκινά με 250 mg/m² και να αυξάνεται μέσα σε διάστημα 2 έως 3 ημερών ανά 50 mg/m² δύο φορές ημερησίως. (παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα Norvir100 mg).

Στα μεγαλύτερα παιδιά, για τη δόση συντήρησης, μπορεί να είναι εφικτή η αντικατάσταση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με δισκία.

Μετατροπή δοσολογίας για παιδιά από κόνι για πόσιμο εναιώρημα σε δισκία

Δόση κόνεως για πόσιμο εναιώρημα	Δόση δισκίου
176 mg (17.6 ml) δύο φορές την ημέρα	200 mg το πρωί και 200 mg το βράδυ
262.5 mg (26.4 ml) δύο φορές την ημέρα	300 mg το πρωί και 300 mg το βράδυ
350 mg (35.0 ml) δύο φορές την ημέρα	400 mg το πρωί και 300 mg το βράδυ
438 mg (43.8 ml) δύο φορές την ημέρα	500 mg το πρωί και 400 mg το βράδυ
526 mg (52.6 ml) δύο φορές την ημέρα	500 mg το πρωί και 500 mg το βράδυ

Το Norvir δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 2 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών και συνεπώς δεν μπορεί να συστηθεί ειδική δοσολογία. Η κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, ως εκ τούτου δεν αναμένεται μείωση της ολικής κάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή το ritonavir δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό, δεν θεωρείται πιθανόν ότι θα απομακρυνθεί σημαντικά με την αιμοκάθαρση ή περιτοναιοδύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ritonavir μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ritonavir δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Norvir σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής άλλων αναστολέων πρωτεασών, συμβουλευτείτε τη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχορηγούμενων αναστολέων πρωτεασών για αντενδείξεις.

Το ritonavir δεν θα πρέπει να δίνεται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής ή ως αντιρετροϊκός παράγοντας σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν αποδείξει ότι το ritonavir είναι ένας ισχυρός αναστολέας των βιομετασχηματισμών που πραγματοποιούνται μέσω CYP3A και CYP2D6. Τα ακόλουθα φάρμακα αντενδείκνυνται όταν χρησιμοποιούνται με ritonavir και, εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά, η αντένδειξη βασίζεται στο ενδεχόμενο της αναστολής του μεταβολισμού του συγχορηγούμενου

φαρμακευτικού προϊόντος από το ritonavir, με αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και κίνδυνο για κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ενζυμο - ρυθμιστική δράση του ritonavir μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι αντενδείξεις μπορεί να είναι πιο σχετικές για κάποια προϊόντα όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκός παράγοντας συγκριτικά με τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής (π.χ. rifabutin και voriconazole).

Κατηγορία Φαρμακευτικού προϊόντος	Φαρμακευτικό προϊόν της Κατηγορίας	Αιτιολογία
Αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος		
α ₁ -Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές	Alfuzosin	Αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναλγητικά	Pethidine, piroxicam, propoxyphne	Αυξημένες συγκεντρώσεις piroxidine, piroxicam και propoxyphene στο πλάσμα.. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή αιματολογικές ανωμαλίες ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
Αντιστηθαγικά	Ranolazine	Αυξημένες συγκεντρώσεις ranolazine στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντικαρκινικά	Neratinib	Αυξημένες συγκεντρώσεις του neratinib στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5).
	Venetoclax	Αυξημένες συγκεντρώσεις του venetoclax στο πλάσμα. Αυξημένος κίνδυνος συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιαρρυθμικά	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Αυξημένες συγκεντρώσεις amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για αρρυθμία ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
Αντιβιοτικά	Fusidic Acid	Αυξημένες συγκεντρώσεις fusidic acid και ritonavir στο πλάσμα.
Αντιμυκητιασικά	Voriconazole	Ταυτόχρονη χρήση ritonavir (400 mg δύο φορές ημερησίως και περισσότερο) και voriconazole αντενδείκνυται λόγω μείωσης των συγκεντρώσεων voriconazole στο πλάσμα και πιθανή απώλεια δράσης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντιισταμινικά	Astemizole, terfenadine	Αυξημένες συγκεντρώσεις astemizole και terfenadine στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρή αρρυθμία από τους παράγοντες αυτούς.
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	Colchicine	Πιθανή πρόκληση σοβαρών ή / και απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με νεφρική ή / και ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Αντιμυκοβακτηριδιακά	Rifabutin	Ταυτόχρονη χρήση ritonavir (500 mg δύο φορές ημερησίως) σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα και rifabutin λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων της rifabutin στον ορό και κινδύνου για ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4). Συστάσεις σχετικά με τη χρήση του ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή με rifabutin αναφέρονται στην παράγραφο 4.5.
Αντιψυχωτικά / Νευροληπτικά	Lurasidone	Αυξημένες συγκεντρώσεις lurasidone στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).
	Clozapine, pimozone	Αυξημένες συγκεντρώσεις clozapine και pimozone στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αιματολογικές ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους παράγοντες αυτούς.
	Quetiapine	Αυξημένες συγκεντρώσεις quetiapine στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση με quetiapine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
Παράγωγα εργοταμίνης	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Αυξημένες συγκεντρώσεις παραγώγων εργοταμίνης στο πλάσμα που οδηγούν σε οξεία τοξικότητα της ερυσιβώδους όλυρας συμπεριλαμβανομένων αγγειόσπασμου και ισχαιμίας.
Γαστροκινητικός παράγοντας	Cisapride	Αυξημένες συγκεντρώσεις cisapride στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αρρυθμίες από το παράγοντα αυτό.
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων HMG Co-A Αναγωγείς Ρεδουκτάσης	Lovastatin, simvastatin	Αυξημένες συγκεντρώσεις lovastatin και simvastatin στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολέας της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP)	Lomitapide	Αυξημένες συγκεντρώσεις lomitapide στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	Avanafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις avanafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

(PDE5)	Sildenafil	Αντενδείκνυται μόνο όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH). Αυξημένες συγκεντρώσεις sildenafil στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το sildenafil (οι οποίες περιλαμβάνουν υπόταση και συγκοπή). Βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5 για τη συγχορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία.
	Vardenafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις vardenafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Κατευναστικά / Υπναγωγά	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος midazolam και triazolam	Αυξημένες συγκεντρώσεις clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος midazolam και triazolam στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για υπερβολική καταστολή και αναπνευστική καταστολή από τους παράγοντες αυτούς. (Για προσοχή σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη midazolam, βλέπε παράγραφο 4.5).
Μειωμένα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος ritonavir		
Φυτικά Σκευάσματα	St. John's Wort	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας του ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ritonavir δεν αποτελεί θεραπεία για τη λοίμωξη HIV ή για το AIDS. Ασθενείς που λαμβάνουν ritonavir ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλες επιπλοκές της λοίμωξης HIV-1.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής με άλλους αναστολείς πρωτεασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών, ως εκ τούτου θα πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Ασθενείς με χρόνια διάρροια ή σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση σε περίπτωση διάρροιας. Η σχετικά μεγάλη συχνότητα των διαρροιών με τη θεραπεία με ritonavir μπορεί να αλλοιώσει την απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα του ritonavir ή των συνδυαζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων (λόγω μειωμένης συμμόρφωσης προς τη θεραπεία). Σοβαρός, επίμονος έμετος και / ή διάρροια που σχετίζονται με την χρήση του ritonavir μπορεί επίσης να επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία. Συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Αιμοφιλία

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάρθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεασών. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς πρωτεασών συνεχίστηκε ή ξανάρχισε σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν είχε διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτές οι αλλαγές εν μέρει μπορεί να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Όσον αφορά στην αύξηση των λιπιδίων, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα, πρέπει να βασίζεται σε καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Παγκρεατίτιδα

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περίπτωση παγκρεατίτιδας εάν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα (ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος) ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (όπως αυξημένες τιμές λιπάσης ή αμυλάσης ορού) που υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και η θεραπεία με Norvir θα πρέπει να αναστέλλεται εάν γίνει διάγνωση παγκρεατίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανασύστασης του Ανοσοποιητικού

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος εκδήλωσής τους ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ηπατική νόσος

Το ritonavir δε πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που τους χορηγείται συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας έχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Νεφρική νόσος

Εφόσον η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της ολικής κρεατινίνης σώματος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αυξημένη κρεατινίνη, υποφωσφοραιμία και σωληναριοπάθεια του εγγύς εσπειραμένου (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Fanconi) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του tenofovir disoproxil fumarate (DF) στην κλινική πράξη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Παράταση διαστήματος PR

Έχει αποδειχθεί ότι το ritonavir προκαλεί περιορισμένη άνευ συμπτωμάτων παράταση του διαστήματος PR σε μερικά υγιή ενήλικα άτομα. Σπάνιες αναφορές 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο και προϋπάρχουσες ανωμαλίες του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρικού ερεθίσματος ή σε ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα γνωστά για την πρόκληση παράτασης του διαστήματος PR (όπως verapamil ή atazanavir) έχουν υπάρξει σε ασθενείς που λάμβαναν ritonavir. Το Norvir θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκός παράγοντας. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής σε δόσεις των 100 mg και 200 mg δεν είναι δυνατό να υποθεθεί ότι οι ακόλουθες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις είναι εφαρμόσιμες. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πλήρεις λεπτομέρειες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών, ως εκ τούτου θα πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.4 του συγκεκριμένου αναστολέα πρωτεασών για να προσδιοριστεί εάν είναι εφαρμόσιμες οι κατωτέρω πληροφορίες.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται sildenafil, ή tadalafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ritonavir. Η συγχρόνηση του ritonavir με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως υπόταση και παρατεταμένη στύση (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση avanafil ή vardenafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χορήγηση sildenafil με ritonavir αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής

Ο μεταβολισμός των HMG-CoA αναστολέων αναγωγής simvastatin και lovastatin εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, ως εκ τούτου δεν συνιστάται η σύγχρονη χρήση του ritonavir με simvastatin ή lovastatin λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης. Επιστάται επίσης προσοχή και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μειωμένες δόσεις σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης του ritonavir με atorvastatin, το οποίο μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A. Αν και ο μεταβολισμός του rosuvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί μία αύξηση της έκθεσης του rosuvastatin όταν συγχωρηγείται με ritonavir. Ο μηχανισμός

της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής αλλά ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα της αναστολής του μεταφορέα. Όταν χρησιμοποιείται με ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα θα πρέπει να χορηγούνται οι μικρότερες δόσεις atorvastatin ή rosuvastatin. Ο μεταβολισμός των pravastatin και fluvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με το ritonavir. Σε περίπτωση που ενδείκνυται θεραπεία με HMG-CoA αναστολέα αναγωγάσης, συνιστάται pravastatin ή fluvastatin (βλέπε παράγραφο 4.5).

Colchicine

Απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με colchicine και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A όπως ritonavir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Digoxin

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το ritonavir σε ασθενείς που λαμβάνουν digoxin εφόσον η συγχορήγηση του ritonavir με digoxin αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του digoxin. Τα αυξημένα επίπεδα του digoxin ενδέχεται να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν digoxin όταν αρχίζει η θεραπεία με ritonavir, η δόση digoxin θα πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ της κανονικής και οι ασθενείς χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση από τη συνήθη για αρκετές εβδομάδες από την έναρξη της συγχορήγησης των ritonavir και digoxin.

Σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ritonavir όταν αρχίζει η θεραπεία με digoxin, το digoxin θα πρέπει να αρχίζει περισσότερο σταδιακά απ' ό,τι συνήθως. Τα επίπεδα του digoxin θα πρέπει να ελέγχονται εντατικότερα συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου με αναπροσαρμογές της δοσολογίας όπως απαιτείται βάσει κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων και των επιπέδων digoxin.

Ethinyl oestradiol

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση διαφράγματος ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης όταν το ritonavir χορηγείται σε θεραπευτικές ή μικρότερες δόσεις επειδή είναι πιθανό να μειώσει τη δράση και να αλλάξει τη κατάσταση αιμορραγίας της μήτρας όταν συγχορηγείται με αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστραδιόλη.

Γλυκοκορτικοειδή

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Trazodone

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το ritonavir σε ασθενείς που λαμβάνουν trazodone. Το trazodone αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 και η συγχορήγηση με ritonavir αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα του trazodone. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης σε υγιείς εθελοντές παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Rivaroxaban

Δεν συνιστάται η χρήση του ritonavir σε ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban, λόγω του κινδύνου αυξημένης αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Riociguat

Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir δεν συνιστάται λόγω της πιθανής αύξησης της έκθεσης στο riociguat (βλέπε παράγραφο 4.5).

Vorapaxar

Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir δεν συνιστάται λόγω της πιθανής αύξησης της έκθεσης στο vorapaxar (βλέπε παράγραφο 4.5).

Bedaquiline

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως οι αναστολείς πρωτεασών μπορούν να αυξήσουν την έκθεση σε bedaquiline, η οποία θα μπορούσε δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το bedaquiline. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός του bedaquiline με ritonavir. Ωστόσο, εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση του bedaquiline με ritonavir πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος bedaquiline).

Delamanid

Η συγχορήγηση του delamanid με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (ritonavir) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο μεταβολίτη του delamanid, ο οποίος έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QTc. Ως εκ τούτου, εάν η συγχορήγηση του delamanid με ritonavir θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ καθ' όλη τη περίοδο θεραπείας με delamanid (βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος delamanid).

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Τα προφίλ αλληλεπίδρασης των HIV αναστολέων πρωτεασών όταν συγχορηγούνται με χαμηλή δόση ritonavir εξαρτώνται από το συγκεκριμένο χορηγούμενο αναστολέα πρωτεασών.

Για τη περιγραφή των μηχανισμών και για ενδεχόμενους μηχανισμούς που συμβάλλουν στο προφίλ αλληλεπίδρασης των αναστολέων πρωτεασών βλέπε παράγραφο 4.5. Παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου προς ενίσχυση αναστολέα πρωτεασών.

Saquinavir

Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Έχει αποδειχθεί ότι μεγαλύτερες δόσεις ritonavir σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Η συγχορήγηση των saquinavir και ritonavir οδήγησε σε σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, κυρίως διαβητική κετοξέωση και ηπατικές διαταραχές, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Τα saquinavir/ritonavir δε πρέπει να χορηγούνται μαζί με rifampicin λόγω του κινδύνου για σοβαρή ηπατοτοξικότητα (που εμφανίζεται ως αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες) όταν τα τρία φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται μαζί (βλέπε παράγραφο 4.5).

Tipranavir

Η συγχορήγηση tipranavir με ritonavir 200 mg σχετίστηκε με αναφορές κλινικής ηπατίτιδας και μη αντιρρόπηση του ήπατος συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων. Απαιτείται επιπλέον επαγρύπνηση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή συνοδή λοίμωξη με ηπατίτιδα C, αφού οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ηπατοτοξικότητα.

Δόσεις ritonavir μικρότερες των 200 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αφού μπορεί να διαφοροποιήσουν το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού.

Fosamprenavir

Η συγχορήγηση του fosamprenavir με ritonavir σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ritonavir μπορεί να διαφοροποιήσει το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται.

Atazanavir

Η συγχορήγηση του atazanavir με ritonavir σε δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg άπαξ ημερησίως δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά. Η χρήση υψηλότερων δόσεων ritonavir ενδέχεται να διαφοροποιήσει το προφίλ ασφάλειας του atazanavir (καρδιακές επιδράσεις, υπερχολερυθριναιμία) και, ως εκ τούτου, δε συνιστάται. Μόνο όταν το atazanavir με το ritonavir συγχορηγούνται με efavirenz μπορεί να λαμβάνεται υπόψη αύξηση της δόσης του ritonavir στα 200 mg άπαξ ημερησίως. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος atazanavir για περισσότερες λεπτομέρειες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα

Το ritonavir έχει υψηλή συγγένεια με αρκετές ισομορφές του κυτοχρώματος P450 (CYP) και μπορεί να αναστέλλει την οξειδωση με την ακόλουθη σειρά: CYP3A4 >CYP2D6. Συγχορήγηση του ritonavir και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα οι οποίες μπορεί να αυξήσουν ή να παρατείνουν τις θεραπευτικές και τις ανεπιθύμητες ενέργειές του. Για κάποια φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. alprazolam) οι ανασταλτικές επιδράσεις του ritonavir στο CYP3A4 μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου. Το ritonavir έχει επίσης υψηλή συγγένεια με τη P- γλυκοπρωτεΐνη και μπορεί να αναστέλλει το μεταφορέα αυτό. Η ανασταλτική δράση του ritonavir (με ή χωρίς άλλους αναστολείς πρωτεασών) στη P-gp δραστηριότητα μπορεί να μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου (digoxin και fexofadine – βλέπε πίνακα «Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη – αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα» κατωτέρω). Το ritonavir μπορεί να επάγει γλυκουρονίδωση και οξείδωση από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 αυξάνοντας έτσι τον βιομετασχηματισμό κάποιων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω των οδών αυτών, το οποίο ενδέχεται να μειώσει ή να περιορίσει τη θεραπευτική τους δράση.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων όταν το ritonavir χρησιμοποιείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής περιέχονται επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα του ritonavir

Τα επίπεδα του ritonavir στον ορό μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση των φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*). Αυτό οφείλεται σε επαγωγή από το St John's wort των ενζύμων που μεταβολίζουν το φαρμακευτικό προϊόν. Κατά συνέπεια φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort δεν πρέπει να συγχορηγούνται σε συνδυασμό με ritonavir. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη St John's wort, πρέπει να διακοπεί το St John's wort και εάν είναι δυνατόν να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού. Τα επίπεδα του ritonavir ενδέχεται να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's wort. Η δόση του ritonavir μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's wort (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τα επίπεδα του ritonavir στον ορό μπορεί να επηρεαστούν από κάποια συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. delavirdine, efavirenz, phenytoin και rifampicin). Οι αλληλεπιδράσεις αυτές αναφέρονται στους πίνακες αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων παρακάτω.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τη χρήση του ritonavir

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ritonavir και αναστολέων πρωτεασών, αντιρετροϊκών παραγόντων εκτός αναστολέων πρωτεασών και άλλων μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στους κατωτέρω πίνακες. Ο κατάλογος αυτός δεν είναι περιεκτικός ή ολοκληρωμένος. Κάθε ΠΧΠ θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά.

Αλληλεπιδράσεις Φαρμακευτικών Προϊόντων – Ritonavir με Αναστολείς Πρωτεασών

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση NORVIR (mg)	Φαρμακευτικό Προϊόν Υπό Αξιολόγηση	AUC	C _{min}
Amprenavir	600 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Amprenavir ¹	↑ 64%	↑ 5 φορές
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του amprenavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 600 mg amprenavir δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την amprenavir.</p>					
Atazanavir	300 κάθε 24 ώρες	100 κάθε 24 ώρες	Atazanavir Atazanavir ²	↑ 86% ↑ 2 φορές	↑ 11 φορές ↑ 3-7 φορές
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του atazanavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 300 mg atazanavir άπαξ ημερησίως σε προθεραπευμένους ασθενείς. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος atazanavir.</p>					
Darunavir	600, εφάπαξ	100 κάθε 12 ώρες	Darunavir	↑ 14 φορές	
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του darunavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το darunavir πρέπει να δίνεται με ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί με darunavir. Για περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος darunavir.</p>					
Fosamprenavir	700 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Amprenavir	↑ 2.4 φορές	↑ 11 φορές
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του amprenavir (από το fosamprenavir) στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Το fosamprenavir πρέπει να δίνεται με ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 700 mg fosamprenavir δύο φορές ημερησίως με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως. Δόσεις ritonavir μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχουν μελετηθεί με fosamprenavir. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος fosamprenavir.</p>					
Indinavir	800 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Indinavir ³	↑ 178%	ΜΠ
	400 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	Ritonavir Indinavir ³ Ritonavir	↑ 72% ↔ ↔	ΜΠ ↑ 4 φορές ↔
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του indinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν έχουν ακόμα οριστεί οι κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό αυτό όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Το μικρότερο όφελος από τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή επιτεύχθηκε με δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως. Σε περιπτώσεις συγχορήγησης των ritonavir (100 mg δύο φορές ημερησίως) και indinavir (800 mg δύο φορές ημερησίως) συνιστάται προσοχή αφού μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφρολιθίασης.</p>					
Nelfinavir	1250 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Nelfinavir	↑ 20 έως 39%	ΜΠ
	750, μία δόση	500 κάθε 12 ώρες	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152% ↔	ΜΠ ↔
<p>Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του nelfinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν έχουν ακόμα οριστεί οι κατάλληλες δόσεις για το συνδυασμό αυτό όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Το μικρότερο όφελος από τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή επιτεύχθηκε με δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg δύο φορές ημερησίως.</p>					

Saquinavir	1000 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Saquinavir ⁴	↑ 15-φορές	↑ 5-φορές
	400 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	Ritonavir	↔	↔
Saquinavir ⁴			↑ 17-φορές	ΜΠ	
			Ritonavir	↔	↔

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του saquinavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Το saquinavir πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με ritonavir. Το ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως με saquinavir 1000 mg δύο φορές ημερησίως αποδίδει συστηματική έκθεση του saquinavir πάνω από 24 ώρες παρόμοια ή μεγαλύτερη αυτής που επιτυγχάνεται με saquinavir 1200 mg τρεις φορές ημερησίως χωρίς ritonavir.

Σε μία κλινική μελέτη όπου μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του rifampicin 600 mg μία φορά ημερησίως και του saquinavir 1000 mg με ritonavir 100 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιείς εθελοντές, σημειώθηκε σοβαρή ηπατοκυτταρική τοξικότητα με επίπεδα τρανσαμινασών 20 φορές μεγαλύτερα του ανώτατου φυσιολογικού ορίου μετά από 1 έως 5 ημέρες συγχορήγησης. Λόγω του κινδύνου σοβαρής ηπατοτοξικότητας, τα saquinavir/ritonavir δεν θα πρέπει να χορηγούνται μαζί με rifampicin.

Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος saquinavir.

Tipranavir	500 κάθε 12 ώρες	200 κάθε 12 ώρες	Tipranavir	↑ 11 φορές	↑ 29 φορές
			Ritonavir	↓ 40%	ΜΠ

Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του tipranavir στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το tipranavir πρέπει να δίνεται με χαμηλές δόσεις ritonavir για να εξασφαλίζεται η θεραπευτική του δράση. Δόσεις ritonavir μικρότερες των 200 mg δύο φορές ημερησίως δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με tipranavir αφού μπορεί να διαφοροποιήσουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Για περαιτέρω πληροφορίες, οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος tipranavir.

ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο.

1. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 1200 mg amprenavir δύο φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
2. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 400 mg atazanavir μία φορά ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
3. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 800 mg indinavir τρεις φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.
4. Βάσει διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης με 600 mg saquinavir τρεις φορές ημερησίως χορηγούμενο ως μονοθεραπεία.

Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων– Ritonavir με αντιρετροϊκούς παράγοντες εκτός αναστολέων πρωτεασών

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος(mg)	Δόση NORVIR (mg)	Φαρμακευτικό Προϊόν υπό αξιολόγηση	AUC	C _{min}
Didanosine	200 κάθε 12 ώρες	600 κάθε 12 ώρες 2 ώρες αργότερα	Didanosine	↓ 13%	↔

Επειδή το ritonavir συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή και η didanosine θα πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, οι δόσεις θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους 2,5 ώρες. Τροποποιήσεις της δοσολογίας δεν θα πρέπει να είναι απαραίτητες.

Delavirdine	400 κάθε 8 ώρες	600 κάθε 12 ώρες	Delavirdine ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Βάσει σύγκρισης με ιστορικά στοιχεία, η φαρμακοκινητική του delavirdine δε φαίνεται να επηρεάζεται από το ritonavir. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης του ritonavir όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό delavirdine.					
Efavirenz	600 κάθε 24 ώρες	500 κάθε 12 ώρες	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Μία αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων (π.χ. ζάλη, ναυτία, παραισθησία) και μη φυσιολογικές εργαστηριακές δοκιμασίες (αυξημένα ηπατικά ένζυμα) έχουν παρατηρηθεί όταν το efavirenz συγχωρηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα.					
Maraviroc	100 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	Maraviroc	↑161%	↑28%
Το ritonavir αυξάνει τα επίπεδα του maraviroc στον ορό ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A. Το maraviroc μπορεί να δίνεται με ritonavir για να αυξήσει την έκθεση στο maraviroc. Για περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος maraviroc.					
Nevirapine	200 κάθε 12 ώρες	600 κάθε 12 ώρες	Nevirapine	↔	↔
			Ritonavir	↔	↔
Η συγχωρήγηση του ritonavir με nevirapine δεν οδηγεί σε σχετικές κλινικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική των nevirapine ή ritonavir.					
Raltegravir	400 μία δόση	100 κάθε 12 ώρες	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
Η συγχωρήγηση του ritonavir με raltegravir έχει ως αποτέλεσμα μία μικρή μείωση στα επίπεδα του raltegravir.					
Zidovudine	200 κάθε 8 ώρες	300 κάθε 6 ώρες	Zidovudine	↓ 25%	ΜΠ
Το ritonavir ενδέχεται να αυξήσει τη γλυκουρονίδωση του zidovudine, με αποτέλεσμα ελαφρώς μειωμένα επίπεδα του zidovudine. Τροποποιήσεις της δοσολογίας δε θα πρέπει να είναι αναγκαίες.					
ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο					
1. Βάσει σύγκρισης σε παράλληλες ομάδες.					

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχωρηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχωρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
α₁-Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές				
Alfuzosin	Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Παράγωγα Αμφεταμίνης				
Amphetamine	Το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα είναι πιθανό να αναστείλει το CYP2D6 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις αμφεταμίνης και των παραγώγων της. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Αναλγητικά				
Buprenorphine	16 κάθε 24 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	↑ 57%	↑ 77%

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
Norbuprenorphine Μεταβολίτες Glucuronide			↑ 33%	↑ 108%
			↔	↔
	Οι αυξήσεις των επιπέδων της buprenorphine και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα δεν οδήγησαν σε κλινικά σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλλαγές σε ένα πληθυσμό ανεκτικό στα οπιοειδή. Ως εκ τούτου, μπορεί να μην είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της buprenorphine ή του ritonavir όταν συγχορηγούνται οι δύο παράγοντες. Όταν το ritonavir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αναστολέα πρωτεασών και buprenorphine, θα πρέπει να γίνεται ανασκόπηση της ΠΧΠ του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεασών για συγκεκριμένες πληροφορίες επί της δοσολογίας.			
Pethidine, piroxicam, propoxyphene	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις pethidine, piroxicam και propoxyphene στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Fentanyl	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις fentanyl στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής) όταν το fentanyl χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Methadone ¹	5, μία δόση	500 κάθε 12 ώρες,	↓ 36%	↓ 38%
	Μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσαρμογή της δόσης βάσει της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία μεθαδόνης.			
Morphine	Τα επίπεδα της μορφίνης μπορεί να μειωθούν λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης από το συγχορηγούμενο ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή.			
Αντιστηθαγικά				
Ranolazine	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir, οι συγκεντρώσεις ranolazine αναμένεται να αυξηθούν. Η συγχορήγηση με ranolazine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)			
Αντιαρρυθμικά				
Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone και quinidine στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Digoxin	0,5 μία ενδοφλέβια δόση	300 κάθε 12 ώρες, 3 ημέρες	↑ 86%	ΜΠ
	0,4 μία από στόματος δόση	200, κάθε 12 ώρες, 13 ημέρες	↑ 22%	↔
	Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται στη τροποποίηση της P-glycoprotein που προκαλείται από τη μεταβολική διάχυση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Τα αυξημένα επίπεδα digoxin που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν ritonavir μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου όσο εξελίσσεται η επαγωγή (βλέπε παράγραφο 4.4).			
Αντιασθματικά				
Theophylline ¹	3 mg/kg κάθε 8 ώρες	500 κάθε	↓ 43%	↓ 32%

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
------------------------------------	---	----------------------	---	--

12 ώρες

Μπορεί να απαιτείται αυξημένη δόση theophylline όταν συγχορηγείται με ritonavir, λόγω επαγωγής του CYP1A2.

Αντινεοπλασματικοί παράγοντες και αναστολές κινάσης

Afatinib	20 mg, μία δόση 40 mg, μία δόση 40 mg, μία δόση	200 κάθε 12ώρες/1 ώρα πριν 200 κάθε 12ώρες/συγχορηγούμενα 200 κάθε 12ώρες/6 ώρες μετά	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της BCRP (Πρωτεΐνη Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού) και οξείας αναστολής της P-gp από το ritonavir. Η έκταση της αύξησης των AUC και C _{max} εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της χορήγησης του ritonavir. Επιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση afatinib με Norvir (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του afatinib). Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το afatinib.			
Abemaciclib		Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir.		
	Η συγχορήγηση του abemaciclib και του Norvir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση αυτή κριθεί αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ του abemaciclib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το abemaciclib.			
Apalutamide		Το apalutamide είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση του ritonavir και σε ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Επίσης, οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με ritonavir με αποτέλεσμα ενδεχόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων σπασμών.		
	Η ταυτόχρονη χρήση του ritonavir με το apalutamide δεν συνιστάται.			
Ceritinib		Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P gp από το ritonavir. Επιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ceritinib με Norvir. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του ceritinib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το ceritinib.		
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine		Οι συγκεντρώσεις στον ορό ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με ritonavir με αποτέλεσμα την ενδεχόμενη αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.		
Encorafenib		Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με ritonavir, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Η συγχορήγηση του encorafenib και του ritonavir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το ritonavir πρέπει να χρησιμοποιηθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.		

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχωρηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχωρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C_{max}
Fostamatinib	<p>Η συγχωρήγηση του fostamatinib με ritonavir μπορεί να αυξήσει την έκθεση στον μεταβολίτη R406 του fostamatinib, οδηγώντας σε σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως ηπατοτοξικότητα, ουδετεροπενία, υπέρταση ή διάρροια. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του fostamatinib για συστάσεις σχετικά με τη μείωση της δόσης, σε περίπτωση που προκύψουν τέτοια συμβάντα.</p>			
Ibrutinib	<p>Οι συγκεντρώσεις του ibrutinib στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου συνδρόμου λύσης όγκου. Η συγχωρήγηση του ibrutinib και του ritonavir θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το ritonavir πρέπει να χρησιμοποιηθεί, μειώστε τη δόση του ibrutinib στα 140 mg και παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για σημεία τοξικότητας</p>			
Neratinib	<p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir.</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση του neratinib με το Norvir αντενδείκνυται λόγω σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>			
Venetoclax	<p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη και τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.3 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax).</p> <p>Σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την φάση τιτλοποίησης της δόσης και λαμβάνουν μια σταθερή ημερήσια δόση venetoclax, μειώστε τη δόση του venetoclax κατά τουλάχιστον 75% όταν χρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax για οδηγίες δοσολογίας).</p>			
Αντιπηκτικά				
Rivaroxaban	10, μία δόση	600 κάθε 12 ώρες	↑ 153%	↑ 55%
Vorapaxar	<p>Η αναστολή του CYP3A και P-gp οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και στις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του rivaroxaban που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η χρήση του ritonavir δεν συνιστάται σε ασθενείς που παίρνουν rivaroxaban.</p> <p>Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir. Η συγχωρήγηση του vorapaxar με Norvir πρέπει να αποφεύγεται (ανατρέξτε στην ΠΧΠ του vorapaxar).</p>			
Warfarin	5, εφάπαξ δόση	400 κάθε 12 ώρες	↑ 9%	↓ 9%
S-Warfarin			↓ 33%	↔
R-Warfarin				
<p>Επαγωγή των CYP1A2 και CYP2C9 οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα του R-warfarin ενώ παρατηρείται μικρή φαρμακοκινητική επίδραση στο S-warfarin όταν συγχωρηγούνται με ritonavir. Μειωμένα επίπεδα R-warfarin μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αντιπηκτική δράση, συνεπώς συνιστάται να ελέγχονται οι παράμετροι αντιπηκτικότητας όταν το warfarin συγχωρηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή.</p>				

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
Αντιεπιληπτικά				
Carbamazepine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις carbamazepine στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το carbamazepine χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα επάγει το CYP2C9 και τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντιπηκτικών στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό ή των θεραπευτικών δράσεων όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir. Η phenytoin μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ritonavir.			
Αντικαταθλιπτικά				
Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline	Το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα μπορεί να αναστέλλει το CYP2D6 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine ή sertraline. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir σε δόσεις αντιρετροϊκού (βλέπε παράγραφο 4.4).			
Desipramine	100 μία από στόματος δόση	500 κάθε 12 ώρες	↑ 145%	↑ 22%
Trazodone	50, μία δόση	200 κάθε 12 ώρες	↑ 2,4-φορές	↑ 34%
Παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το trazodone όταν συγχορηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Εάν το trazodone συγχορηγείται με ritonavir, ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, αρχίζοντας τη θεραπεία trazodone με τη μικρότερη δόση και παρακολουθώντας τη κλινική ανταπόκριση και ανοχή.				
Θεραπείες για την Ουρική Αρθρίτιδα				
Colchicine	Οι συγκεντρώσεις colchicine αναμένεται να αυξηθούν όταν συγχορηγείται με ritonavir. Απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με colchicine και ritonavir (CYP3A4 και P-gp αναστολή) σε ασθενείς με νεφρική ή / και ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της colchicine.			
Αντιισταμινικά				
Astemizole, terfenadine	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις astemizole και terfenadine στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Fexofenadine	Το ritonavir μπορεί να τροποποιήσει τη μεταβολική αλληλεπίδραση του fexofenadine που προκαλείται από τη P-glycoprotein σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις fexofenadine. Τα αυξημένα επίπεδα fexofenadine μπορεί να μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου όσον εξελίσσεται η επαγωγή.			

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C_{max}
Loratadine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις loratadine στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το loratadine χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Αντιμικροβιακά				
Fusidic Acid	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις αμφότερων των fusidic acid και ritonavir και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Rifabutin ¹	150 ημερησίως	500 κάθε 12 ώρες,	↑ 4-φορές	↑ 2,5-φορές
25-O-desacetyl rifabutin metabolite			↑ 38-φορές	↑ 16-φορές
Rifampicin	Λόγω της μεγάλης αύξησης του rifabutin AUC αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση του rifabutin με το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα (βλέπε παράγραφο 4.3). Για κάποιους αναστολείς πρωτεασών μπορεί να ενδείκνυται μείωση της δόσης rifabutin σε 150 mg 3 φορές την εβδομάδα όταν συγχορηγείται με ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχορηγούμενου αναστολέα πρωτεασών για συγκεκριμένες συστάσεις. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη οδηγία για τη κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης στους HIV ασθενείς. Αν και η rifampicin ενδέχεται να επάγει το μεταβολισμό του ritonavir, περιορισμένα στοιχεία καταδεικνύουν ότι όταν συγχορηγούνται υψηλές δόσεις ritonavir (600 mg δύο φορές ημερησίως) με rifampicin, το επιπρόσθετο επαγωγικό αποτέλεσμα της rifampicin (κατόπιν αυτού του ritonavir μόνου του) είναι μικρό και μπορεί να μην έχει κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στα επίπεδα ritonavir σε υψηλές δόσεις θεραπείας με ritonavir. Η επίδραση του ritonavir στη rifampicin δεν είναι γνωστή.			
Voriconazole	200 κάθε 12 ώρες	400 κάθε 12 ώρες	↓ 82%	↓ 66%
	200 κάθε 12 ώρες	100 κάθε 12 ώρες	↓ 39%	↓ 24%
	Ταυτόχρονη χρήση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα και voriconazole αντενδείκνυται λόγω μείωσης των συγκεντρώσεων του voriconazole (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του voriconazole και του ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή πρέπει αν αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του οφέλους /κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση του voriconazole.			
Atovaquone	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα επάγει τη γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του atovaquone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό και των θεραπευτικών επιδράσεων όταν το atovaquone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C_{max}
Bedaquiline	Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης με ritonavir μόνο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης εφάπαξ δόσης bedaquiline και πολλαπλών δόσεων του lopinavir / ritonavir, η AUC του bedaquiline αυξήθηκε κατά 22%. Αυτή η αύξηση είναι πιθανόν να οφείλεται στο ritonavir και μια μεγαλύτερη επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί κατά την διάρκεια παρατεταμένης συγχορήγησης. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το bedaquiline, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση. Αν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση του bedaquiline με ritonavir πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος bedaquiline).			
Clarithromycin	500 κάθε 12 ώρες	200 κάθε 8 ώρες	↑ 77%	↑ 31%
14-OH clarithromycin metabolite			↓ 100%	↓ 99%
	Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της κλαριθρομυκίνης μπορεί να μην απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δόσεις κλαριθρομυκίνης μεγαλύτερες από 1 g ημερησίως δε θα πρέπει να συγχορηγούνται με το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης κλαριθρομυκίνης: για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 60 ml/min η δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 50%, για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά 75%.			
Delamanid	Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη αλληλεπίδρασης με ritonavir μόνο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, με υγιείς εθελοντές, με delamanid 100 mg δύο φορές ημερησίως και lopinavir / ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες, η έκθεση στο μεταβολίτη του delamanid DM-6705 αυξήθηκε 30%. Λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc που σχετίζεται με τον DM6705, σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση του delamanid με ritonavir, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ καθ' όλη την περίοδο θεραπείας με delamanid (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος delamanid).			
Erythromycin, itraconazole	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις erythromycin και itraconazole στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα erythromycin και itraconazole χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Ketoconazole	200 ημερησίως	500 κάθε 12 ώρες	↑ 3,4-φορές	↑ 55%
	Το ritonavir αναστέλλει το μεταβολισμό του ketoconazole μέσω του CYP3A. Λόγω αυξημένης συχνότητας γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων πα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μείωση της δόσης του ketoconazole όταν συγχορηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ritonavir ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή.			
Sulfamethoxazole/Trimethoprim ²	800/160, μία δόση	500 κάθε 12 ώρες	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Τροποποίηση της δόσης sulfamethoxazole/trimethoprim κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με ritonavir μπορεί να μην είναι αναγκαία.			

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχωρηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχωρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C_{max}
Αντιψυχωτικά / Νευροληπτικά				
Clozapine, pimozide	Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις clozapine ή pimozide στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Haloperidol, risperidone, thioridazine	Το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα μπορεί να αναστέλλει το CYP2D6 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις haloperidol, risperidone και thioridazine. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων αντιδράσεων όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με αντιρετροϊκές δόσεις ritonavir.			
Lurasidone	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το ritonavir, οι συγκεντρώσεις lurasidone αναμένεται να αυξηθούν. Η συγχωρήγηση με lurasidone αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Quetiapine	Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τη ritonavir, οι συγκεντρώσεις της quetiapine αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Norvir με quetiapine αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την quetiapine (βλέπε παράγραφο 4.3).			
β2-αδρενεργικοί διεγέρτες (μακράς δράσης)				
Salmeterol	Το ritonavir αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένεται σαφής αύξηση στις συγκεντρώσεις του salmeterol στο πλάσμα. Συνεπώς η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.			
Ανταγωνιστές Διαύλων Ασβεστίου				
Amlodipine, diltiazem, nifedipine	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Ανταγωνιστές Ενδοθελίνης				
Bosentan	Η συγχωρήγηση του bosentan με ritonavir μπορεί να αυξήσει τις σταθερές μέγιστες συγκεντρώσεις bosentan (C _{max}) και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).			
Riociguat	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P _{gp} από το ritonavir. Η συγχωρήγηση του riociguat με Norvir δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του riociguat).			
Παράγωγα Εργοταμίνης				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των παραγώγων εργοταμίνης στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα				
Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
Γαστροκινητικός παράγοντας				
Cisapride	Η συγχορήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις cisapride στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Άμεσης δράσης αντιικά κατά του ιού Ηπατίτιδας C				
Glecaprevir/pibrentasvir	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της P-glycoprotein, της BCRP και του OATP1B από το ritonavir. Η ταυτόχρονη χορήγηση του glecaprevir/pibrentasvir με το Norvir αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση σε glecaprevir.			
Αναστολείς HCV Πρωτεασών				
Simeprevir	200 καθημερινά	100 κάθε 12 ώρες	↑ 7,2-φορές	↑ 4,7-φορές
Το ritonavir αυξάνει τις συγκεντρώσεις του simeprevir στο πλάσμα ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του ritonavir με simeprevir.				
Αναστολείς της HMG Co-A Αναγωγάσης				
Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το μεταβολισμό στο CYP3A, όπως lovastatin και simvastatin αναμένεται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχορηγούνται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Εφόσον οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αντενδείκνυται ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.3). Ο μεταβολισμός του atorvastatin εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A. Αν και ο μεταβολισμός του rosuvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, έχει αναφερθεί μία αύξηση της έκθεσης του rosuvastatin όταν συγχορηγείται με ritonavir. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής αλλά ενδέχεται να είναι το αποτέλεσμα της αναστολής του μεταφορέα. Πρέπει να χορηγούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις του atorvastatin ή του rosuvastatin όταν χρησιμοποιείται με το ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Ο μεταβολισμός των pravastatin και fluvastatin δεν εξαρτάται από το CYP3A, και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με το ritonavir. Εάν συνιστάται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστάται pravastatin ή fluvastatin.			
Ορμονικά αντισυλληπτικά				
Ethinyl estradiol	50 μg μία δόση	500 κάθε 12 ώρες	↓ 40%	↓ 32%
Λόγω μείωσης της συγκέντρωσης της ethinyl oestradiol θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαφράγματος ή άλλων μη ορμονικών μεθόδων αντισύλληψης με ταυτόχρονη χρήση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή. Το ritonavir είναι πιθανό να αλλάξει τη κατάσταση αιμορραγίας της μήτρας και να μειώσει τη αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστραδιόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).				

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
Ανοσοκατασταλτικά				
Cyclosporine, tacrolimus, everolimus	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A4 με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις cyclosporine, tacrolimus ή everolimus στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων				
Lomitapide	Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση του lomitapide, με ισχυρούς αναστολείς αυξάνεται η έκθεση περίπου 27-φορές. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir, οι συγκεντρώσεις του lomitapide αναμένεται να αυξηθούν. Η ταυτόχρονη χρήση του Norvir με το lomitapide αντενδείκνυται (βλέπε συνταγογραφικές πληροφορίες για το lomitapide) (βλέπε παράγραφο 4.3).			
Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5)				
Avanafil	50, εφάπαξ δόση	600 κάθε 12 ώρες	↑ 13-φορές	↑ 2,4-φορές
Ταυτόχρονη χρήση του avanafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).				
Sildenafil	100, εφάπαξ δόση	500 κάθε 12 ώρες	↑ 11-φορές	↑ 4-φορές
Ταυτόχρονη χρήση του sildenafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε καμία περίπτωση οι δόσεις του sildenafil δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 25 mg σε 48 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χρήση του sildenafil με ritonavir αντενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).				
Tadalafil	20, εφάπαξ δόση	200 κάθε 12 ώρες	↑ 124%	↔
Η ταυτόχρονη χρήση του tadalafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε μειωμένες δόσεις όχι μεγαλύτερες των 10 mg tadalafil κάθε 72 ώρες με αυξημένη παρακολούθηση για ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4). Όταν το tadalafil χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος tadalafil ή στις συνταγογραφικές πληροφορίες.				
Vardenafil	5, εφάπαξ δόση	600 κάθε 12 ώρες	↑ 49-φορές	↑ 13-φορές
Η ταυτόχρονη χρήση του vardenafil με ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).				

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχωρηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχωρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχωρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C_{max}
Κατευναστικά/ Υπναγωγά				
Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, από στόματος και παρεντερική midazolam	<p>Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις clorazepate, diazepam, estazolam και flurazepam στο πλάσμα και συνεπώς, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η midazolam μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με Norvir μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της βενζοδιαζεπίνης αυτής. Δεν έχει γίνει καμία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων για τη συγχωρήγηση του Norvir με βενζοδιαζεπίνες. Βάσει στοιχείων από άλλους CYP3A4 αναστολείς, οι συγκεντρώσεις της midazolam στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η midazolam χορηγείται από στόματος. Ως εκ τούτου, το Norvir δε θα πρέπει να συγχωρηγείται με την από στόματος χορηγούμενη midazolam (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ απαιτείται προσοχή για τη συγχωρήγηση του Norvir και της παρεντερικά χορηγούμενης midazolam. Στοιχεία από την ταυτόχρονη χρήση της παρεντερικής midazolam με άλλους αναστολείς πρωτεασών υποδεικνύουν μία πιθανή αύξηση 3-4 φορές των επιπέδων της midazolam στο πλάσμα. Εάν το Norvir συγχωρηγείται με παρεντερική midazolam, θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης (ICU) ή παρεμφερή μονάδα για την εξασφάλιση στενής κλινικής παρακολούθησης και κατάλληλης ιατρικής αντιμετώπισης σε περίπτωση έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της midazolam, ειδικά εάν απαιτείται χορήγηση περισσότερων της μίας εφάπαξ δόσης midazolam.</p>			
Triazolam	0.125 εφάπαξ δόση	200, 4 δόσεις	↑ >20 φορές	↑ 87%
<p>Η συγχωρήγηση με ritonavir είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις triazolam στο πλάσμα και συνεπώς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>				
Pethidine	50 εφάπαξ από στόματος δόση	500 κάθε 12 ώρες	↓ 62%	↓ 59%
Norpethidine metabolite			↑ 47%	↑ 87%
<p>Η χρήση του pethidine και του ritonavir αντενδείκνυται λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη norpethidine που έχει αμφοτέρως, αναλγητική και διεγερτική του Κ.Ν.Σ. δραστηριότητα. Αυξημένες συγκεντρώσεις norpethidine μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις από το ΚΝΣ (π.χ. σπασμοί), βλέπε παράγραφο 4.3.</p>				
Alprazolam	1, εφάπαξ δόση	200 κάθε 12 ώρες, 2 ημέρες	↑ 2,5 φορές	↔
		500 κάθε 12 ώρες, 10 ημέρες	↓ 12%	↓ 16%
<p>Ο μεταβολισμός του alprazolam αναστάληκε μετά την έναρξη του ritonavir. Μετά από χρήση του ritonavir για 10 ημέρες δε παρατηρήθηκε ανασταλτική δράση του ritonavir. Απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών όταν το alprazolam συγχωρηγείται με ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή και πριν αναπτυχθεί η επαγωγή του μεταβολισμού του alprazolam.</p>				
Buspirone	<p>Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις buspirone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το buspirone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.</p>			

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχορηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχορηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχορηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
Υπνωτικός Παράγοντας				
Zolpidem	5	200, 4 δόσεις	↑ 28%	↑ 22%
Το zolpidem και το ritonavir μπορεί να συγχορηγηθούν με προσεκτική παρακολούθηση για υπερβολικές υπνωτικές επιδράσεις.				
Διακοπή καπνίσματος				
Bupropion	150	100 κάθε 12 ώρες	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 κάθε 12 ώρες	↓ 66%	↓ 62%
Το bupropion μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2B6. Ταυτόχρονη χορήγηση bupropion με επαναλαμβανόμενες δόσεις ritonavir αναμένεται να μειώσει τα επίπεδα του bupropion. Οι δράσεις αυτές θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν επαγωγή του μεταβολισμού του bupropion. Ωστόσο, επειδή το ritonavir έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει το CYP2B6 in vitro, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνιστώμενη δόση bupropion. Σε αντίθεση με τη μακροχρόνια χορήγηση του ritonavir, δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση με bupropion μετά από βραχυχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων του ritonavir (200 mg δύο φορές ημερησίως επί 2 ημέρες), γεγονός που υποδεικνύει ότι οι μειώσεις των συγκεντρώσεων bupropion ενδέχεται να εμφανιστούν αρκετές ημέρες μετά την έναρξη της συγχορήγησης με ritonavir.				
Στεροειδή				
Εισπνεόμενα, ενέσιμα ή ενδορρινικά fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone				
Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 86% στη μελέτη αυτή) σε ασθενείς που ελάμβαναν ritonavir και εισπνεόμενη ή ενδορρινικώς χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη· παρόμοιες δράσεις μπορεί επίσης να προκύψουν με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A π.χ. βουδεσονίδη και τριαμσινολόνη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του ritonavir σε δόση αντιρετροϊκού παράγοντα ή φαρμακοκινητικού ενισχυτή και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.				
Dexamethasone	Το ritonavir σε δόση φαρμακοκινητικού ενισχυτή ή αντιρετροϊκού παράγοντα αναστέλλει το CYP3A με αποτέλεσμα να αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις dexamethasone στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το dexamethasone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir.			
Prednisone	20	200 κάθε 12 ώρες	↑ 28%	↑ 9%
Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των θεραπευτικών και ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το prednisone χορηγείται ταυτόχρονα με ritonavir. Η AUC του μεταβολίτη prednisolone αυξήθηκε κατά 37 και 28% μετά από 4 και 14 ημέρες ritonavir, αντίστοιχα.				

Οι επιδράσεις του ritonavir σε Μη –αντιρετροϊκά Συγχρηγούμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα

Συγχρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν	Δόση Συγχρηγούμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (mg)	Δόση του NORVIR (mg)	Επίδραση στο Συγχρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν AUC	Επίδραση στο Συγχρηγούμενο Φαρμακευτικό Προϊόν C _{max}
-----------------------------------	--	----------------------	--	---

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς

Levothyroxine	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία που υποδηλώνουν πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ προϊόντων που περιέχουν ritonavir και levothyroxine. Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με levothyroxine τουλάχιστον κατά τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη και/ή λήξη της θεραπείας με ritonavir.			
---------------	--	--	--	--

ΜΠ: Μη Προσδιορισμένο

1. Βάσει σύγκρισης σε παράλληλες ομάδες.
2. Η sulfamethoxazole συγχρηγήθηκε με trimethoprim.

Έχουν αναφερθεί καρδιακά και νευρολογικά περιστατικά όταν το ritonavir συγχρηγήθηκε με disopyramide, mexiletine ή nefazodone. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο της αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιπρόσθετα των αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται ανωτέρω, εφόσον το ritonavir συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα των αυξημένων θεραπευτικών και τοξικών επιδράσεων λόγω της αντικατάστασης της πρωτεϊνικής σύνδεσης των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων όταν το ritonavir χορηγείται ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής περιέχονται επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγχρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων και ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων και οι ανταγωνιστές H₂-υποδοχέων (π.χ. omeprazole ή ranitidine) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις των συγχρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών. Για εξειδικευμένες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της συγχρηγίσης των παραγόντων που μειώνουν την οξύτητα, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών. Βάσει μελετών αλληλεπίδρασης με φαρμακοκινητικά ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεασών (lopinavir/ritonavir, atazanavir), ταυτόχρονη χορήγηση omeprazole ή ranitidine δεν τροποποιεί σημαντικά την αποτελεσματικότητα του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή παρά την ελάχιστη τροποποίηση της έκθεσης (περίπου 6-18%).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός (6100 γεννήσεις ζώντων) εγκύων γυναικών εκτέθηκε σε ritonavir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Από αυτές, σε 2800 γεννήσεις ζώντων υπήρξε έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Τα στοιχεία αυτά στη πλειοψηφία τους αναφέρονται σε εκθέσεις όπου το ritonavir χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία και όχι στις θεραπευτικές δόσεις του ritonavir αλλά σε μικρότερες δόσεις ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής άλλων αναστολέων πρωτεασών. Τα στοιχεία αυτά δεν δείχνουν αύξηση της συχνότητας συγγενών ανωμαλιών συγκριτικά με τις συχνότητες που παρατηρούνται σε συστήματα παρακολούθησης συγγενών ανωμαλιών στο πληθυσμό. Στοιχεία από ζώα έδειξαν τοξικότητα στη αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Norvir μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

Το ritonavir ασκεί αρνητική αλληλεπίδραση στα από στόματος αντισυλληπτικά. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλή μέθοδος αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία αναφέρουν ότι η ριτοναβίρη βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ριτοναβίρης στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις του φαρμάκου στην παραγωγή γάλακτος. Λόγω της δυνατότητας (1) μετάδοσης του HIV (σε βρέφη αρνητικά για ιό HIV), (2) ανάπτυξης ιικής ανοχής (σε βρέφη με HIV) και (3) σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφος που θηλάζει, οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HIV δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θηλάζουν τα βρέφη τους εάν λαμβάνουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ανθρώπους σχετικά με την επίδραση του ritonavir στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν βλαβερές επιπτώσεις του ritonavir στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η ζάλη αποτελεί μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενισχυτή

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση του ritonavir ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή εξαρτώνται από το συγκεκριμένο συγχωρηγούμενο αναστολέα πρωτεασών. Για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγκεκριμένου συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες ασθενείς

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν ritonavir μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα ήταν γαστρεντερικές διαταραχές (όπως διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος (άνωτερου και κατώτερου)), νευρολογικές διαταραχές (όπως παραισθησία και παραισθησία στοματική) και κόπωση/εξασθένιση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μέτριας έως σοβαρής έντασης με πιθανή ή δυνατή συσχέτιση με το ritonavir. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι αναφορές που σημειώνονται ως άγνωστης συχνότητας προσδιορίστηκαν μέσω της παρακολούθησης μετά τη κυκλοφορία.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες ασθενείς		
Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Μειωμένα λευκοκύτταρα, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα ουδετερόφιλα, αυξημένα ηωσινόφιλα, θρομβοπενία
	Όχι συχνές	Αυξημένα ουδετερόφιλα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία που συμπεριλαμβάνει κνίδωση και οίδημα προσώπου
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, ουρική αρθρίτιδα, οίδημα και οίδημα περιφερικό, αφυδάτωση (συχνά σχετιζόμενη με συμπτώματα από το γαστρεντερικό)
	Όχι συχνές	Σακχαρώδης διαβήτης
	Σπάνιες	Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσγευσία, παραισθησία στοματική και περιφερική, κεφαλαλγία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια
	Συχνές	Αϋπνία, άγχος, σύγχυση, διαταραχή στην προσοχή, συγκοπή, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, υπόταση συμπεριλαμβανομένης ορθοστατικής υπότασης, περιφερική ψυχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Φαρυγγίτιδα, άλγος του στοματοφάρυγγα, βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος (άνω και κάτω κοιλίας), ναυτία, διάρροια (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής με διαταραχή ηλεκτρολυτών), έμετος, δυσπεψία
	Συχνές	Ανορεξία, μετεωρισμός, στοματικό έλκος, αιμορραγία του γαστρεντερικού, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένων αυξημένων AST, ALT, GGT), χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (συμπεριλαμβανομένου ίκτερου)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός, εξάνθημα, (συμπεριλαμβανομένου ερυθρηματώδους και κηλιδοβλατιδώδους)
	Συχνές	Ακμή
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Συχνές	Αρθραλγία και οσφυαλγία Μυοσίτιδα, ραβδομύλωση, μυαλγία, μυοπάθεια/CPK αυξημένη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές	Αυξημένη ούρηση, νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. ολιγουρία, αυξημένη κρεατινίνη) Οξεία νεφρική ανεπάρκεια Νεφρολιθίαση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	Κόπωση που συμπεριλαμβάνει εξασθένιση, έξαψη, αίσθηση καύσου Πυρετός, απώλεια βάρους
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	Αμυλάση αυξημένη, ελεύθερη και ολική θυροξίνη μειωμένη Γλυκόζη αυξημένη, μαγνήσιο αυξημένο, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών υπερβαίνουσα το πενταπλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών τιμών, έκδηλη ηπατίτις και ίκτερος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ritonavir ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος εκδήλωσής τους ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παγκρεατίτιδα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ritonavir, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαμία. Σε κάποιες περιπτώσεις σημειώθηκε θάνατος. Οι ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη ενδέχεται να αντιμετωπίσουν κίνδυνο αυξημένων τριγλυκεριδίων και παγκρεατίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του Norvir στα παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η εμπειρία της οξείας υπερδοσολογίας με ritonavir στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Στις κλινικές μελέτες, ένας ασθενής πήρε ritonavir 1500 mg/ημερησίως για δύο ημέρες και ανέφερε παραισθησία η οποία υποχώρησε μετά τη μείωση της δοσολογίας. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας με ηωσινοφιλία.

Τα συμπτώματα τοξικότητας που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντίκια και αρουραίους) περιλαμβάνουν μειωμένη δραστηριότητα, αταξία, δύσπνοια και τρόμο.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερβολική δόση ritonavir. Η αντιμετώπιση της υπερβολικής λήψης ritonavir θα πρέπει να συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και τη παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Λόγω των χαρακτηριστικών διαλυτότητας και της πιθανότητας αποβολής από το έντερο, προτείνεται η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας να περιλαμβάνει πλύσεις στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Επειδή το ritonavir μεταβολίζεται ευρέως από το ήπαρ και δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η κάθαρση να είναι αποτελεσματική για σημαντική απομάκρυνση του φαρμάκου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιϊκό για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεασών Κωδικός ATC: J05AE03.

Το ritonavir σε δοσολογία φαρμακοκινητικού ενίσχυτή

Η φαρμακοκινητική ενίσχυση του ritonavir βασίζεται στη δραστικότητα του ritonavir ως ένας ισχυρός αναστολέας του μεταβολισμού μέσω του CYP3A. Ο βαθμός της ενίσχυσης σχετίζεται με τη μεταβολική οδό του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών και την επίδραση του συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών στο μεταβολισμό του ritonavir. Η μέγιστη αναστολή του μεταβολισμού συγχωρηγούμενου αναστολέα πρωτεασών γενικώς επιτυγχάνεται με δόσεις ritonavir 100 mg ημερησίως έως 200 mg δύο φορές ημερησίως αφού εξαρτάται από τον συγκεκριμένο αναστολέα πρωτεασών. Για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του ritonavir στο μεταβολισμό των συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγκεκριμένων συγχωρηγούμενων αναστολέων πρωτεασών.

Το ritonavir σε δοσολογία αντιρετροϊκού παράγοντα

Το ritonavir είναι ένας πεπτιδομιμητικός αναστολέας των πρωτεασών aspartyl HIV-1 και HIV-2, που είναι δραστικός όταν χορηγείται από στόματος. Η αναστολή της πρωτεάσης HIV αφαιρεί στο ένζυμο την ικανότητα να συνθέτει την πρόδρομη πολυπρωτεΐνη gag-pol οδηγώντας έτσι στην παραγωγή στελεχών HIV ανώριμης μορφολογίας που δεν είναι ικανά να προάγουν νέους κύκλους μόλυνσης. Το ritonavir έχει εκλεκτική συγγένεια με την πρωτεάση HIV και μικρή ανασταλτική δραστηριότητα κατά των aspartyl πρωτεασών του ανθρώπου.

Το ritonavir ήταν ο πρώτος αναστολέας πρωτεασών (εγκρίθηκε το 1996) για τον οποίο αποδείχτηκε δραστικότητα σε μία μελέτη με κλινικά σημεία. Ωστόσο, λόγω των μεταβολικών ανασταλτικών του

ιδιοτήτων του ritonavir, η χρήση του ως φαρμακοκινητικός ενισχυτής των άλλων αναστολέων πρωτεασών αποτελεί τη κύρια χρήση του ritonavir στη κλινική πράξη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Αξιολογήθηκε το διάστημα QTcF σε μία τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (moxifloxacin 400 mg άπαξ ημερησίως) ελεγχόμενη με διπλά διασταυρούμενο σχεδιασμό κλινική μελέτη σε 45 υγιή άτομα με 10 μετρήσεις κάθε 12 ώρες στην Ημέρα 3. Οι μέγιστες μέσες διαφορές (95% ανώτερο όριο εμπιστοσύνης) στο QTcF συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 5,5 (7,6) για 400 mg ritonavir δύο φορές ημερησίως. Η έκθεση του ritonavir την Ημέρα 3 ήταν περίπου 1,5 φορά υψηλότερη συγκριτικά με εκείνη που παρατηρήθηκε με δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθερή κατάσταση. Ουδείς ασθενής εμφάνισε αύξηση στο QTcF ≥ 60 msec από την αρχή της θεραπείας ή διάστημα QTcF που να υπερβαίνει το ενδεχόμενο σχετιζόμενο κλινικά όριο των 500 msec.

Επίσης παρατηρήθηκε ήπια παράταση του διαστήματος PR σε άτομα που λάμβαναν lopinavir/ritonavir στην ίδια μελέτη την Ημέρα 3. Οι μέσες αλλαγές στο διάστημα PR από την αναφορά κυμαίνονταν από 11,0 έως 24,0 ms κατά το 12ωρο διάστημα μετά τη δόση. Το υψηλότερο διάστημα PR ήταν 252 msec και δεν παρατηρήθηκε καρδιακός αποκλεισμός 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντοχή

Έχουν επιλεγεί *in vitro* μεμονωμένα ανθεκτικά στελέχη HIV-1 στο ritonavir και μεμονωμένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις ritonavir.

Η μείωση της αντιρετροϊκής δραστηριότητας συνδέεται κυρίως με τις πρωτεϊνικές μεταλλάξεις V82A/F/T/S και I84V. Η συσσώρευση άλλων μεταλλάξεων στο γονίδιο της πρωτεάσης (που συμπεριλαμβάνονται στις θέσεις 20, 33, 36, 46, 54, 71 και 90) συμβάλλουν επίσης στη αντοχή στο ritonavir. Γενικά, εφόσον συσσωρεύονται οι μεταλλάξεις που συνδέονται με την αντοχή στο ritonavir, μπορεί να μειώνεται η ευαισθησία για επιλογή άλλων αναστολέων πρωτεασών λόγω διασταυρούμενης αντοχής. Πρέπει να γίνεται αναφορά στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ή στις επίσημες συνεχείς αναθεωρήσεις των άλλων αναστολέων πρωτεασών για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τις πρωτεϊνικές μεταλλάξεις που συνδέονται με μειωμένη ανταπόκριση στους παράγοντες αυτούς.

Δεδομένα κλινικής φαρμακοδυναμικής

Τα αποτελέσματα του ritonavir (σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) στους βιολογικούς δείκτες της νόσου όπως τα κύτταρα CD4 και το ιϊκό RNA αξιολογήθηκαν σε μερικές μελέτες σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1. Οι ακόλουθες έρευνες είναι οι πλέον σημαντικές.

Χορήγηση σε ενήλικες

Μια ελεγχόμενη μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1996 με ritonavir που χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και οι οποίοι είχαν λάβει από πριν αγωγή με νουκλεοσιδικά ανάλογα και που παρουσίαζαν ένα αριθμό CD4 κυττάρων ≤ 100 κύτταρα/μλ, έδειξε μείωση της θνησιμότητας και των συμβάντων που ορίζουν το AIDS. Η μέση αλλαγή από τις τιμές προ της θεραπείας ήταν για τα επίπεδα του RNA HIV $-0,79 \log_{10}$ (μέγιστη μέση ελάττωση $-1,29 \log_{10}$) στην ομάδα ritonavir έναντι $-0,01 \log_{10}$ στην ομάδα ελέγχου μετά από 16 εβδομάδες. Τα νουκλεοσιδικά που χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα σε αυτή τη μελέτη ήταν η zidovudine, stavudine, didanosine και η zalcitabine.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1996 σε ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 σε πιο πρώιμο στάδιο (CD4 200-500 κύτταρα/μλ) που δεν υποβλήθηκαν σε προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία, το ritonavir σε συνδυασμό με τη ζιδουβιδίνη ή σε μονοθεραπεία μείωσε το ιϊκό φορτίο στο πλάσμα και αύξησε τον

αριθμό των CD4. Η μέση αλλαγή από τις τιμές προ της θεραπείας για το RNA HIV ήταν $-0,88 \log_{10}$ στην ομάδα ritonavir έναντι $-0,66 \log_{10}$ στην ομάδα ritonavir + zidovudine έναντι $-0,42 \log_{10}$ στην ομάδα zidovudine μετά από 48 εβδομάδες.

Η συνέχιση της θεραπείας με ritonavir πρέπει να αξιολογηθεί βάσει του ιϊκού φορτίου λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αντοχής όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.1

Παιδιατρική χρήση

Σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη που ολοκληρώθηκε το 1998 σε παιδιά με λοίμωξη HIV που βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση, υπήρξε σημαντική διαφορά ($p = 0,03$) στα επίπεδα του ανιχνεύσιμου RNA που ευνοεί το τριπλό σχήμα (ritonavir, zidovudine και lamivudine) μετά από θεραπεία 48 εβδομάδων.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 2003, 50 μη προθεραπευμένα με αναστολείς πρωτεασών και lamivudine παιδιά με νόσο HIV-1 ηλικίας 4 εβδομάδων έως 2 ετών έλαβαν ritonavir 350 ή 450 mg/m² κάθε 12 ώρες μαζί με zidovudine 160 mg/m² κάθε 8 ώρες και lamivudine 4 mg/kg κάθε 12 ώρες. Σε ανάλυση πρόθεσης – προς– θεραπεία 72% και 36% των ασθενών πέτυχαν μείωση του HIV-1 RNA στο πλάσμα της τάξης των ≤ 400 αντιγράφων/ml στην Εβδομάδα 16 και 104, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια σε αμφοτέρωτα τα δοσολογικά σχήματα και σε όλες τις ηλικίες των ασθενών.

Σε μία μελέτη που ολοκληρώθηκε το 2000, 76 παιδιά με λοίμωξη από HIV-1 ηλικίας 6 μηνών έως 12 ετών μη προθεραπευμένα με αναστολείς πρωτεασών και lamivudine και/ή stavudine έλαβαν ritonavir 350 ή 450 mg/m² κάθε 12 ώρες συγχρηγούμενο με lamivudine και stavudine. Σε ανάλυση πρόθεσης – προς– θεραπεία, 50% και 57% των ασθενών στις ομάδες 350 και 450 mg/m² αντίστοιχα, πέτυχαν μείωση του HIV-1 RNA στο πλάσμα της τάξης των ≤ 400 αντιγράφων/ml στην Εβδομάδα 48.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Δεν υπάρχει παρεντερική μορφή του ritonavir, και συνεπώς δεν έχει προσδιοριστεί το μέγεθος της απορρόφησης και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά του. Η φαρμακοκινητική του ritonavir μελετήθηκε σε ενήλικες HIV οροθετικούς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν με τροφή σχήματα πολλαπλών δόσεων. Στις πολλαπλές δόσεις, η αύξηση του ritonavir είναι ελαφρώς μικρότερη από την αναμενόμενη βάσει των αποτελεσμάτων από την εφάπαξ δόση, επειδή αυξήθηκε η κάθαρσή του αναλογικά με το χρόνο και τη δόση (CI/F). Οι ελάχιστες συγκεντρώσεις του ritonavir μειώθηκαν με το χρόνο πιθανώς λόγω ενζυμικής επαγωγής, αλλά σταθεροποιήθηκαν προς το τέλος των 2 εβδομάδων. Με την αύξηση της δοσολογίας, ο χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης (T_{max}) παρέμεινε σταθερός στις 4 περίπου ώρες. Η νεφρική κάθαρση είχε μέση τιμή μικρότερη από 0,1 l/h και ήταν σχετικά σταθερή καθ' όλη την κλιμάκωση της δοσολογίας.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που παρατηρήθηκαν με τα διάφορα δοσολογικά σχήματα του ritonavir ως μονοθεραπεία αναφέρονται στο κάτωτι πίνακα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ritonavir μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης δισκίου 100 mg είναι παρόμοιες με το μαλακό καψάκιο 100 mg κατά τη λήψη με τροφή.

Δοσολογικό Σχήμα του Ritonavir					
	100 mg άπαξ ημερησίως	100 mg δύο φορές ημερησίως ¹	200 mg άπαξ ημερησίως	200 mg δύο φορές ημερησίως	600 mg δύο φορές ημερησίως
C _{max} (μg/mL)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C _{trough} (μg/mL)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 ή 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 έως 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Οι τιμές εκφράζονται ως γεωμετρικές παράμετροι. Σημείωση: το ritonavir δοσολογήθηκε μετά από ένα γεύμα σε όλα τα αναφερόμενα σχήματα.

Επίδραση στη τροφή στην από στόματος απορρόφηση

Η τροφή μειώνει λίγο τη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου Norvir. Η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης δισκίου Norvir 100 mg με γεύμα μέτριο σε λιπαρά (857 kcal, 31% θερμίδες από λίπος) ή με γεύμα υψηλό σε λιπαρά (907 kcal, 52% θερμίδες από λίπος) συνδέεται με μέση μείωση των συγκεντρώσεων AUC και C_{max} του ritonavir της τάξης του 20-23%.

Κατανομή

Ο εμφανής όγκος κατανομής (V_B/F) του ritonavir είναι περίπου 20-40 l μετά από εφάπαξ δόση 600 mg. Η δέσμευση του ritonavir με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι περίπου 98-99% και παραμένει σταθερή εντός εύρους συγκεντρώσεων 1,0 – 100 μg/ml. Το ritonavir δεσμεύει αμφοτέρως τις ανθρώπινες l-acid glycoprotein (AAG) και λευκωματίνη ορού (HSA) με παρόμοια συγγένεια.

Μελέτες κατανομής στους ιστούς με ραδιενεργό ritonavir ¹⁴C σε αρουραίους έδειξε ότι το ήπαρ, τα επινεφρίδια, το πάγκρεας, οι νεφροί και ο θυρεοειδής έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ritonavir. Αναλογικές συγκεντρώσεις ιστού προς πλάσμα περίπου της τάξης του 1 που μετρήθηκαν σε λεμφαδένες αρουραίων δείχνουν ότι το ritonavir κατανέμεται στους λεμφικούς ιστούς. Το ritonavir διεισδύει ελάχιστα στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

Παρατηρήθηκε ότι το ritonavir μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ηπατικό σύστημα κυτοχρώματος P450, κυρίως από την οικογένεια ισοενζύμων CYP3A και σε μικρότερο βαθμό από το ισόμορφο CYP2D6. Μελέτες σε ζώα καθώς και μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά μικρόσωμα έδειξαν ότι το ritonavir υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Στον άνθρωπο έχουν προσδιορισθεί τέσσερις μεταβολίτες του ritonavir. Το isopropylthiazole (M-2) είναι ο σημαντικότερος μεταβολίτης από οξείδωση και έχει αντιική δραστηριότητα παρόμοια με αυτή του μητρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εντούτοις, η AUC του μεταβολίτη M-2 ήταν της τάξης του 3% της AUC του μητρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Μικρές δόσεις του ritonavir έδειξαν σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των άλλων αναστολέων πρωτεασών (και άλλων προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4) και άλλοι αναστολείς πρωτεασών ενδέχεται να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μελέτες σε ανθρώπους με ραδιενεργό ritonavir έδειξαν ότι αποβάλλεται κυρίως από το ηπατοχολικό σύστημα. Περίπου 86% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα, μέρος του οποίου θεωρείται ότι είναι ritonavir που δεν απορροφήθηκε. Σε αυτές τις μελέτες η νεφρική απέκκριση δεν έδειξε να είναι σημαντική οδός αποβολής του ritonavir. Αυτό συμφωνεί με τις παρατηρήσεις που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν σημειώθηκαν σημαντικές κλινικές διαφορές της AUC ή της C_{max} μεταξύ ανδρών και γυναικών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με το σωματικό βάρος ή τη σωματική μάζα. Οι εκθέσεις του ritonavir στο πλάσμα σε ασθενείς 50-70 ετών όταν έλαβαν 100 mg σε συνδυασμό με lopinavir ή σε μεγαλύτερες δόσεις επί απουσίας άλλων αναστολέων πρωτεασών είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε νεώτερους ενήλικες.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του ritonavir σε υγιείς εθελοντές (500 mg δύο φορές ημερησίως) και σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Class A και B, 400 mg δύο φορές ημερησίως), η έκθεση στο ritonavir μετά την προσαρμογή της δόσης σε κανονικά επίπεδα δεν είχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων.

Ασθενείς με Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του ritonavir δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο, επειδή η νεφρική κάθαρση του ritonavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της συνολικής κάθαρσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir σε σταθερή κατάσταση εκτιμήθηκε σε παιδιά άνω των δύο ετών με λοίμωξη HIV που λάμβαναν δόσεις 250 mg/m² έως 400 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις ritonavir μετά από 350 έως 400 mg/m² δύο φορές ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ενηλίκων μετά από δόση 600 mg (περίπου 330 mg/m²) δύο φορές ημερησίως. Στις δοσολογικές ομάδες, η από στόματος κάθαρση του ritonavir (CL/F/m²) ήταν περίπου 1,5 έως 1,7 φορές ταχύτερη στους παιδιατρικούς ασθενείς άνω των 2 ετών συγκριτικά με τους ενήλικες.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ritonavir σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκαν σε παιδιά με νόσο HIV μικρότερα των δυο ετών που έλαβαν δόσεις από 350 έως 450 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Οι συγκεντρώσεις του ritonavir στη μελέτη αυτή παρουσίασαν μεγάλη διαφοροποίηση και ήταν μικρότερες συγκριτικά με εκείνες των ενηλίκων που έλαβαν 600 mg (περίπου 330 mg/m²) δύο φορές ημερησίως. Στις δοσολογικές ομάδες η από στόματος κάθαρση του ritonavir (CL/F/m²) μειώθηκε με την ηλικία με μέσες τιμές της τάξης των 9,0 L/h/m² σε παιδιά μικρότερα των 3 μηνών, 7,8 L/h/m² σε παιδιά μεταξύ 3 και 6 μηνών και 4,4 L/h/m² σε παιδιά μεταξύ 6 και 24 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ζώα έδειξαν ως σημαντικότερα όργανα στόχους τα ακόλουθα: ήπαρ, αμφιβληστροειδή, θυρεοειδή αδένες και νεφρούς. Οι ηπατικές μεταβολές περιλάμβαναν ηπατοκυτταρικά, χολικά και φαγοκυτταρικά στοιχεία που συνοδεύονταν από αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Έχουν παρατηρηθεί σε όλες τις μελέτες που διεξήχθησαν με ritonavir σε τρωκτικά, υπερπλασία του χρωστικού επιθηλίου (RPE) και εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ενώ αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σε σκύλους. Στοιχεία μεγάλης μεγέθυνσης συνηγορούν ότι αυτές οι αλλαγές του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι αποτέλεσμα φωσφολιποειδωσής. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές στον άνθρωπο έδειξαν ότι δεν υπήρξαν οφθαλμολογικές μεταβολές που να σχετίζονται με το φαρμακευτικό προϊόν. Όλες οι μεταβολές του θυρεοειδούς υποχώρησαν με τη διακοπή του ritonavir. Η κλινική έρευνα σε ανθρώπους δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές στους ελέγχους της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι νεφρικές μεταβολές που περιλαμβάνουν σωληναριακή εκφύλιση, χρόνια φλεγμονή και πρωτεϊνουρία που παρατηρήθηκαν σε αρουραίους, πιστεύεται ότι οφείλονται σε αυθόρμητη νόσο χαρακτηριστική για το είδος. Επιπρόσθετα, δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές νεφρικές διαταραχές στις κλινικές δοκιμές.

Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου που παρατηρήθηκε στους αρουραίους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο βάρος σώματος εμβρύου και καθυστερήσεις οστεοποίησης και σπλαγγινικές αλλαγές που συμπεριλαμβάνουν καθυστερημένη κάθοδο όρχεων) προέκυψε κυρίως σε τοξική για την εγκυμοσύνη δοσολογία. Τοξικότητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου σε

κονίκλους (εμβρυϊκή θνησιμότητα, μειωμένο μέγεθος απογόνων και μειωμένο βάρος εμβρύων) προέκυψε σε τοξική για την εγκυμοσύνη δοσολογία.

Δεν διαπιστώθηκε ότι το ritonavir προκαλεί μεταλλάξεις ή διαιρέσεις σε σειρές ανθρωπίνων κυττάρων κατά τις δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo* που συμπεριλαμβάνουν την δοκιμασία Ames της αναστροφής βακτηριδιακής μετάλλαξης με το *S. typhimurium* και την *E. coli*, την δοκιμασία λεμφώματος του ποντικίου, δοκιμασία μικροπυρηνικού ελέγχου στον ποντικό και την δοκιμασία των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν ογκογενετικό δυναμικό, χαρακτηριστικό για αυτά τα είδη, αλλά που θεωρείται άνευ σημασίας για τον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκίο:

Κοποβιδόνη
Σορβιτάνης λαουρικός εστέρας
Οξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Νάτριο στεατυλοφοουμαρικό

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Τάλκης
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Norvir διατίθενται σε λευκές φιάλες από polyethylene υψηλής πυκνότητας (HDPE) κλεισμένες με πώματα από polypropylene.

Τρία μεγέθη συσκευασίας είναι διαθέσιμα για τα δισκία Norvir:

- 1 φιάλη των 30 δισκίων
- 1 φιάλη των 60 δισκίων
- Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/016/005-007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κόνις για πόσιμο εναιώρημα

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

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα μόνο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSUR για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
NORVIR ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ – Κουτί που περιέχει 30 φακελλίσκους ο
καθένας από τους οποίους περιέχει 100mg ritonavir

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα
ritonavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 100 mg ritonavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 φακελλίσκοι κόνεως πόσιμου εναιωρήματος
Το κουτί περιέχει επίσης 1 δοχείο ανάμειξης και 2 δοσιμετρικές σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/016/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Norvir 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

NORVIR ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ - Κείμενο επισήμανσης του Φακελλίσκου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Norvir 100 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα
ritonavir
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
NORVIR ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ - Κουτί με τρόπο διάθεσης
«blue box»

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ritonavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Τα δισκία Norvir θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.
Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, σπάζονται ή συνθλίβονται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Πώμα ασφαλείας για παιδιά

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη ώστε να προστατευτεί από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Norvir 100 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
NORVIR ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ - Κείμενο επισήμανσης της
φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ritonavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

NORVIR ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ – Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες των 30)– με τρόπο διάθεσης «blue box»

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ritonavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολλαπλή συσκευασία: 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Τα δισκία Norvir θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.
Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, σπάζονται ή συνθλίβονται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Πώμα ασφαλείας για παιδιά

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη ώστε να προστατευτεί από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/016/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Norvir 100 mg δισκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

NORVIR ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ - 3 ΦΙΑΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ritonavir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/016/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Norvir 100mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα ritonavir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας ή το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Norvir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir
3. Πώς να πάρετε το Norvir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Norvir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Norvir και ποια είναι η χρήση του

Το Norvir περιέχει τη δραστική ουσία ritonavir. Το Norvir είναι ένας αναστολέας πρωτεασών που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λοίμωξης HIV. Το Norvir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV (αντιρετροϊκά) για τον έλεγχο της HIV λοίμωξής σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον καλύτερο συνδυασμό φαρμάκων για εσάς.

Το Norvir χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, εφήβους και ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον HIV, τον ιό που προκαλεί το AIDS.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir

Μην πάρετε το Norvir

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ritonavir ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Norvir (βλέπε παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- σε περίπτωση που παίρνετε παράλληλα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - astemizole ή terfenadine (που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων αλλεργίας - αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατεθούν χωρίς ιατρική συνταγή)
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine (που χρησιμοποιούνται για την διόρθωση των ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
 - dihydroergotamine, ergotamine (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πονοκεφάλων από ημικρανίες)
 - ergonovine, methylegonovine (που χρησιμοποιούνται για να σταματήσουν την εκτεταμένη αιμορραγία που μπορεί να προκύψει μετά τον τοκετό ή την έκτρωση)
 - clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ή από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) midazolam (που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε

- και/ή την αντιμετώπιση του άγχους)
- clozapine, pimozide (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων)
 - quetiapine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής)
 - lurasidone (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - ranolazine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου στο στήθος [στηθάγχη])
 - pethidine, piroxicam, propoxyphene (που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου)
 - cisapride (που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων γαστρικών προβλημάτων)
 - rifabutin (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη /θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)*
 - voriconazole (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων)*
 - simvastatin, lovastatin (που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος)
 - neratinib (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού)
 - lomipride (που χρησιμοποιείται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος)
 - alfuzosin (που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπερπλασίας του προστατικού αδένου)
 - fusidic acid (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - sildenafil εφόσον υποφέρετε από μία πνευμονική νόσο που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που δυσκολεύει την αναπνοή σας. Ασθενείς χωρίς τη νόσο αυτή μπορούν να χρησιμοποιήσουν sildenafil για την ανικανότητα (στυτική δυσλειτουργία) υπό την επίβλεψη του γιατρού τους (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Norvir**)
 - avanafil ή vardenafil (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
 - colchicine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας), αν έχετε προβλήματα στα νεφρά και / ή στο συκώτι (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Norvir**)
 - προϊόντα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*) καθώς αυτό μπορεί να σταματήσει τη σωστή λειτουργία του Norvir. Το St John's wort χρησιμοποιείται συχνά σε φάρμακα φυτικής προέλευσης που μπορείτε μόνοι σας να αγοράσετε.

*Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να λάβετε rifabutin και /ή voriconazole με μία δόση ενίσχυσης Norvir (μικρότερη δόση) αλλά μία πλήρης δόση Norvir δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τα δύο αυτά φάρμακα.

Αν επί του παρόντος παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο για όσο διάστημα λαμβάνετε το Norvir.

Επίσης διαβάστε τον κατάλογο με τα φάρμακα στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Norvir» για χρήση με συγκεκριμένα φάρμακα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Norvir.

Σημαντικές πληροφορίες

- Εάν το Norvir λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης που παρέχονται με τα φάρμακα αυτά. Ενδεχομένως να υπάρχουν επιπρόσθετες πληροφορίες σε αυτά τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης σχετικά με καταστάσεις όπου πρέπει να αποφεύγεται το Norvir. Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με το Norvir (ritonavir) ή τα άλλα φάρμακα που σας έχουν συνταγογραφηθεί ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Το Norvir δεν είναι θεραπεία για την λοίμωξη HIV ή το AIDS.
- Άτομα που παίρνουν Norvir μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV και το AIDS. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό να παραμένετε υπό την επίβλεψη του γιατρού σας για όσο διάστημα παίρνετε Norvir.

- Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε/είχατε:

- Ιστορικό **ηπατικής νόσου**.
- **Ηπατίτιδα Β ή C** και λαμβάνετε θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων, αφού διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες αντιδράσεις λόγω της επίδρασης στο ήπαρ. Ίσως χρειάζονται τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της σωστής λειτουργίας του ήπατος.
- **Αιμοφιλία**, αφού υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία που έπαιρναν αυτό το είδος φαρμάκων (αναστολείς πρωτεασών). Ο λόγος για αυτό δεν είναι γνωστός. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον φάρμακα που βοηθούν στην πήξη του αίματος (παράγοντας VIII) για τον έλεγχο ενδεχόμενης αιμορραγίας.
- **Στυτική δυσλειτουργία**, καθώς τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και παρατεταμένη στύση.
- **Διαβήτη**, αφού υπήρξαν αναφορές επιδείνωσης ή ανάπτυξης διαβήτη (σακχαρώδους διαβήτη) σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών.
- **Νεφρική νόσο**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τη δόση των άλλων φαρμάκων σας (όπως οι αναστολείς πρωτεασών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε:

- **Διάρροια ή έμετο** που δεν βελτιώνονται (εμμένουσα) αφού αυτό μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που λαμβάνετε.
- **Αίσθημα ασθένειας** (ναυτία), **έμετο ή πόνο στο στομάχι** αφού αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν Norvir μπορεί να αναπτύξουν σοβαρά προβλήματα με το πάγκρεας τους. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν αυτό ισχύει για εσάς.
- **Συμπτώματα λοίμωξης** - ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μερικοί ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) που αρχίζουν κατόπιν μία θεραπεία κατά του HIV μπορεί να αναπτύξουν τα συμπτώματα λοιμώξεων που είχαν στο παρελθόν έστω και εάν δεν γνώριζαν ότι τα είχαν. Θεωρείται ότι αυτό συμβαίνει λόγω της βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού και βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις αυτές. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς) μπορεί επίσης να προκύψουν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, δηλαδή αδυναμία που εμφανίζεται στα χέρια και τα πόδια και επεκτείνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για την αναζήτηση της απαραίτητης θεραπείας.
- **Δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνους** (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση ενημερώστε τον γιατρό σας αφού αυτό μπορεί να αποτελεί ένα σημείο ενός προβλήματος που μπορεί να καταστρέψει το οστό (οστεονέκρωση). Κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν έναν αριθμό αντιρετροϊκών φαρμάκων μπορεί να αναπτύξουν την ασθένεια αυτή.
- **Μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία**, ειδικά σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που συμπεριλαμβάνει αναστολείς πρωτεασών και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι μυϊκές διαταραχές αυτές υπήρξαν σοβαρές (βλέπε παράγραφο 4 **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**).
- **Ζάλη, ελαφρύ πονοκέφαλο, αίσθημα λιποθυμίας, μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν Norvir μπορεί να παρουσιάσουν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε καρδιακή ανωμαλία ή διαταραχή αγωγιμότητας.

- εάν έχετε οποιαδήποτε άλλα προβλήματα με την υγεία σας, συζητήστε τα με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Παιδιά και έφηβοι

Το Norvir δε συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Άλλα φάρμακα και Norvir

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνετε χωρίς συνταγή. Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δε μπορείτε καθόλου να λαμβάνετε με Norvir. Αυτά αναφέρονται πιο πάνω, στην παράγραφο 2 με τίτλο «Μην πάρετε το Norvir». Υπάρχουν κάποια άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο υπό προϋποθέσεις όπως περιγράφεται κατωτέρω.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις εφαρμόζονται όταν το Norvir λαμβάνεται ως πλήρης δόση. Ωστόσο, οι προειδοποιήσεις αυτές ενδέχεται επίσης να εφαρμόζονται όταν το Norvir χρησιμοποιείται σε μικρότερες δόσεις (ενισχυτής) με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται κατωτέρω, αφού απαιτείται ειδική προσοχή.

- **Sildenafil ή tadalafil** για την ανικανότητα (στυτική δυσλειτουργία). Η δόση και/ή η συχνότητα χρήσης αυτών των φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να μειωθούν ώστε να αποφύγετε την υπόταση και την παρατεταμένη στύση. Δεν πρέπει να πάρετε το Norvir με sildenafil εάν πάσχετε από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλέπε επίσης παράγραφο 2. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir**). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε tadalafil για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.
- **Colchicine** (κατά της ουρικής αρθρίτιδας) καθώς το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο αίμα αυτού του φαρμάκου. Δεν πρέπει να πάρετε το Norvir με colchicine, αν έχετε προβλήματα στα νεφρά και / ή στο συκώτι (βλέπε επίσης παραπάνω «**Μην πάρετε το Norvir**»).
- **Digoxin** (καρδιολογικό φάρμακο). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας του digoxin και να σας παρακολουθεί ενώ λαμβάνετε digoxin και Norvir ώστε να αποφύγετε καρδιολογικά προβλήματα.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά** που περιέχουν ethinyl oestradiol αφού το Norvir μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών. Αντ' αυτού συνιστάται η χρήση προφυλακτικού ή άλλης μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας εάν λαμβάνετε αυτού του τύπου την ορμονική αντισύλληψη με Norvir.
- **Atorvastatin ή rosuvastatin** (για την υψηλή χοληστερόλη) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο αίμα. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο για τη μείωση της χοληστερόλης με Norvir (βλέπε επίσης «**Μην πάρετε το Norvir**» ανωτέρω).
- **Στεροειδή** (π.χ. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών οδηγώντας σε σύνδρομο Cushing (ανάπτυξη ενός στρογγυλοποιημένου προσώπου) και να μειώσει την παραγωγή της ορμόνης κορτιζόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί τη μείωση της δόσης του στεροειδούς ή τον στενότερο έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- **Trazodone** (ένα φάρμακο για την κατάθλιψη) αφού ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και λιποθυμία μπορεί να προκύψουν όταν λαμβάνεται με Norvir.
- **Rifampicin και saquinavir** (που χρησιμοποιούνται για την φυματίωση και τον HIV, αντίστοιχα) αφού μπορεί να προκύψει σοβαρή ηπατική βλάβη όταν λαμβάνονται με Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (που χρησιμοποιείται για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο αίμα αυτού του φαρμάκου.

Υπάρχουν φάρμακα που δεν μπορούν να συγχορηγηθούν με Norvir διότι οι δράσεις τους ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί

να χρειαστεί να κάνει κάποιες εξετάσεις, να τροποποιήσει τη δόση ή να σας παρακολουθεί συχνά. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που αγοράσατε μόνοι σας ή φυτικά προϊόντα, αλλά είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- amphetamine ή παράγωγα amphetamine
- αντιβιοτικά (π.χ. erythromycin, clarithromycin)
- θεραπείες για τον καρκίνο (π.χ. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (π.χ. fostamatinib)
- αντιπηκτικά (π.χ. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin)
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone)
- αντιμυκητιασικά (π.χ. ketoconazole, itraconazole)
- αντισταμινικά (π.χ. loratidine, fexofenadine)
- αντιρετροϊκά φάρμακα που συμπεριλαμβάνουν HIV αναστολείς πρωτεασών (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) (delavirdine, efavirenz, nevirapine), και άλλα (didanosine, maraviroc, raltegravir, zidovudine);
- αντιφυματικό φάρμακο (bedaquiline και delamanid)
- αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (π.χ. glecaprevir/pibrentasvir και simeprevir)
- φάρμακο κατά του άγχους, buspirone
- φάρμακο κατά του άσθματος, theophylline, salmeterol
- atonaquone, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου πνευμονίας και φυματίωσης
- buprenorphine, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου
- bupropion, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει στη διακοπή του καπνίσματος
- φάρμακα για την επιληψία (π.χ. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, phenytoin)
- καρδιολογικά φάρμακα (π.χ. disopyramide, mexiletine και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου όπως amlodipine, diltiazem και nifedipine)
- ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. cyclosporine, tacrolimus, everolimus)
- levothyroxine (που χρησιμοποιείται για την θεραπεία προβλημάτων του θυρεοειδούς),
- μορφίνη και φάρμακα ανάλογα της μορφίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σοβαρών πόνων (π.χ. methadone, fentanyl)
- υπνωτικά χάπια (π.χ. alprazolam, zolpidem) και επίσης midazolam χορηγούμενη με ένεση
- ηρεμιστικά (π.χ. haloperidol, risperidone, thioridazine)
- colchicine, για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν μπορείτε να λαμβάνετε καθόλου με το Norvir. Αυτά αναφέρονται ανωτέρω στην παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Norvir».

Λήψη του Norvir με τροφές και ποτά

Βλέπε παράγραφο 3.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του ritonavir (το δραστικό συστατικό του Norvir) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γενικά, έγκυες μητέρες έλαβαν ritonavir μετά από τους πρώτους τρεις μήνες της κύησης σε μικρότερη δόση (ενισχυτή) μαζί με άλλους αναστολείς

πρωτεασών. Το Norvir δεν φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ανωμαλιών γέννησης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

Το Norvir μπορεί να περάσει στο ανθρώπινο γάλα. Προς αποφυγή μετάδοσης της λοίμωξης, οι μητέρες με HIV δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Norvir μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε βαρέα μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Norvir

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας έχει συμβουλευτεί ο γιατρός σας ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν δεν είστε σίγουρος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό το φάρμακο λαμβάνεται μία ή δύο φορές ημερησίως μαζί με τροφή.

Για δόσεις πολλαπλάσιες των 100 mg ακριβώς (100, 200, 300, 400, 500, ή 600 mg) προσθέστε το περιεχόμενο κάθε φακελλίσκου πάνω σε μαλακή τροφή (σάλτσα μήλου ή πουτίγκα βανίλιας) ή αναμειξτε με μια μικρή ποσότητα υγρού (νερό, σοκολατούχο γάλα ή βρεφική τροφή) και καταναλώστε ολόκληρη τη μερίδα.

Για δόσεις μικρότερες των 100 mg ή δόσεις μεταξύ των 100 mg, το περιεχόμενο του φακελλίσκου πρέπει να αναμιγνύεται με κάποιο υγρό και στη συνέχεια να χορηγείται ο κατάλληλος όγκος σε mL, όπως σας έχει πει ο γιατρός σας, χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική σύριγγα.

Για χορήγηση, χρησιμοποιώντας σωλήνα σίτισης ακολουθήστε τις οδηγίες στην παράγραφο «Πώς θα πάρω τη σωστή δόση Norvir κόνεως για πόσιμο εναιώρημα αναμιγμένη με υγρό;» **Χρησιμοποιήστε νερό για την ανάμειξη του φαρμάκου** και ακολουθήστε τις οδηγίες του σωλήνα σίτισης για να χορηγήσει το φάρμακο.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Norvir είναι:

- Εάν το Norvir χρησιμοποιείται για να ενισχύσει τη δράση κάποιων άλλων HIV φαρμάκων, η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι 1 έως 2 φακελλίσκοι μία ή δύο φορές ημερησίως. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις δοσολογικές συστάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών για τα παιδιά, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών των άλλων HIV φαρμάκων με τα οποία συγχρησιμοποιείται το Norvir.
- Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει μια πλήρη δόση, οι ενήλικες μπορεί να ξεκινήσουν με μία δόση 3 φακελλίσκων το πρωί και 3 φακελλίσκων 12 ώρες αργότερα, οι οποίες θα αυξηθούν σταδιακά μέσα σε διάστημα 14 ημερών μέχρι την πλήρη δόση των 6 φακελλίσκων δύο φορές την ημέρα. Τα παιδιά (ηλικίας 2-12 ετών) θα αρχίσουν με μία δόση μικρότερη από αυτή και θα συνεχίσουν μέχρι το ανώτατο επιτρεπτό όριο για το μέγεθός τους.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί για τη δόση που πρέπει να πάρετε.

Το Norvir θα πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά για να σας βοηθά να ελέγχετε τον HIV, ανεξάρτητα από το πόσο καλύτερα αισθάνεστε. Αν μία παρενέργεια σας εμποδίζει να παίρνετε το Norvir, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια διαρροϊκών επεισοδίων ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει ότι χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση.

Να έχετε πάντοτε αρκετή ποσότητα Norvir, ώστε να μην σας λείπει. Όταν ταξιδεύετε ή χρειάζεται να μείνετε στο νοσοκομείο, σιγουρευτείτε ότι έχετε αρκετό Norvir για να κρατήσει μέχρι να πάρετε καινούριο.

Το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα έχει εμμένουσα επίγευση. Η κατανάλωση φυστικοβούτυρου, πραλίνας φουντουκιού, ή σιροπιού βατόμουρου αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου μπορεί να βοηθήσει στην απομάκρυνση της επίγευσης από το στόμα σας.

Ετοιμάστε μόνο μία δόση κάθε φορά χρησιμοποιώντας το σωστό αριθμό φακελλίσκων. Κατά την ανάμιξη της σκόνης με την τροφή ή το υγρό, βεβαιωθείτε ότι πήρατε ολόκληρη τη δόση μέσα σε 2 ώρες. Μην αναμειγνύετε το Norvir με οτιδήποτε άλλο χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς θα πάρω τη σωστή δόση Norvir κόνεως για πόσιμο εναιώρημα αναμιγμένη με τροφή (ολόκληρος φακελλίσκος);

Ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:



Βήμα 1. Πριν αναμίξετε τη δόση του Norvir, συλλέξτε τα ακόλουθα αντικείμενα: (βλέπε Εικόνα 1).

Βήμα 2. Ελέγξτε στη συνταγή τον αριθμό των φακελλίσκων που πρέπει να λάβετε ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

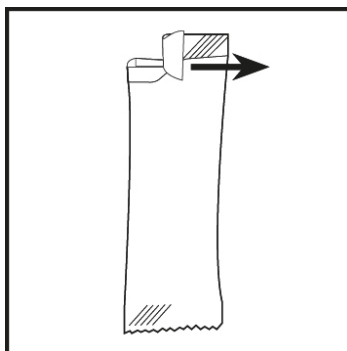
Εικόνα 1

Βήμα 3. Πριν από την πρώτη χρήση του δοχείου ανάμιξης, πλύνετε το δοχείο με ζεστό νερό και υγρό πιάτων. Ξεπλύνετε και αφήστε το να στεγνώσει στον αέρα.



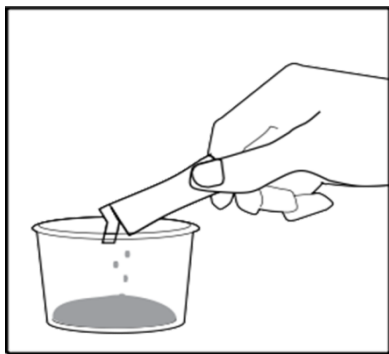
Εικόνα 2

Βήμα 4. Βάλτε μια μικρή ποσότητα μαλακής τροφής (σάλτσα μήλου ή πουτίγκα βανίλιας) σε ένα δοχείο (βλέπε Εικόνα 2).



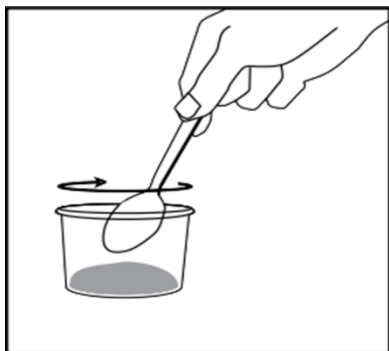
Εικόνα 3

Βήμα 5. Ανοίξτε το φακελλίσκο (βλέπε Εικόνα 3).



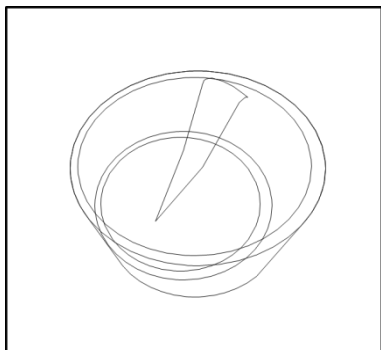
Εικόνα 4

Βήμα 6. Προσθέστε ΟΛΗ τη σκόνη του φακελλίσκου στην τροφή (βλέπε Εικόνα 4).



Εικόνα 5

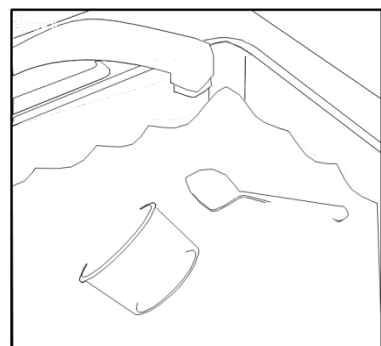
Βήμα 7. Αναμίξτε καλά (βλέπε Εικόνα 5).



Εικόνα 6

Βήμα 8. Δώστε το περιεχόμενο στον ασθενή

Βήμα 9. Πρέπει να καταναλωθεί ΟΛΗ η ποσότητα (βλέπε Εικόνα 6). Σε περίπτωση που έχει μείνει **υπόλειμμα σκόνης**, προσθέστε περισσότερες κουταλιές τροφής και σερβίρετε στον ασθενή. *Να χρησιμοποιείται εντός 2 ωρών.*

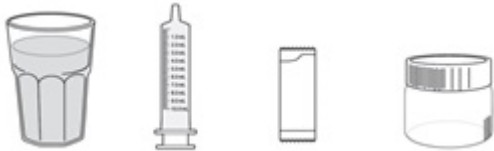


Εικόνα 7

Βήμα 10. Πετάξτε τον άδειο φακελλίσκο στα σκουπίδια. Πλύνετε και στεγνώστε την επιφάνεια εργασίας. Πλύνετε αμέσως το κουτάλι και το δοχείο με ζεστό νερό και υγρό πιάτων (βλέπε σχήμα 7). Ξεπλύνετε και αφήστε τα να στεγνώσουν στον αέρα.

Πώς θα πάρω τη σωστή δόση Norvir κόνεως για πόσιμο εναιώρημα αναμιγμένη με υγρό;

Ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:



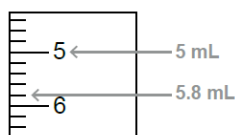
Ποτήρι με πόσιμο νερό, βρεφική τροφή ή σοκολατούχο γάλα

Σύριγγα των 10ml

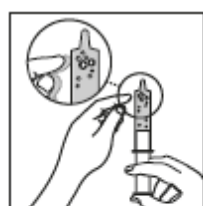
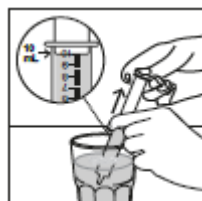
Φακελλίσκος(οι) 100mg Norvir κόνεως για πόσιμο εναιώρημα

Δοχείο ανάμειξης με καπάκι

Εικόνα 1



Εικόνα 2



Εικόνα 3

Τι χρειάζεστε

Πριν αναμίξετε τη δόση του Norvir, συλλέξτε τα αντικείμενα που απεικονίζονται στην Εικόνα 1.

Μπορεί να χρειαστείτε περισσότερους από ένα φακελλίσκους για κάθε δόση. Ελέγξτε τη συνταγή ή εάν δεν είστε σίγουροι επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν χρειάζεστε περισσότερους από ένα φακελλίσκους, επαναλάβετε όλα τα βήματα για κάθε φακελλίσκο.

Χρήση της σύριγγας

Πριν από την πρώτη χρήση της δοσιμετρικής σύριγγας, πλύνετε τη σύριγγα με ζεστό νερό και υγρό πιάτων. Ξεπλύνετε και αφήστε τη να στεγνώσει στον αέρα.

Ανάγνωση της κλίμακας

- Κάθε χιλιοστόλιτρο (mL) απεικονίζεται ως αριθμός με μια μεγάλη γραμμή.
- Κάθε 0,2 mL απεικονίζονται ως μια μικρότερη γραμμή μεταξύ των αριθμών.

Ελέγξτε τη σύριγγα πριν από κάθε χρήση

Θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μια νέα σύριγγα, εάν:

- δεν μπορείτε να καθαρίσετε τη σύριγγα
- δεν μπορείτε να διαβάσετε την κλίμακα
- δεν μπορείτε να μετακινήσετε το έμβολο
- η σύριγγα είναι κατεστραμμένη ή έχει διαρροή.

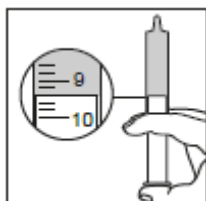
Βήμα 1. Γεμίστε τη σύριγγα

- Σπρώξτε το έμβολο μέσα στη σύριγγα.
- Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας μέσα στο υγρό.
- Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω έως την ένδειξη των 10 ml στη σύριγγα (βλέπε Εικόνα 2).

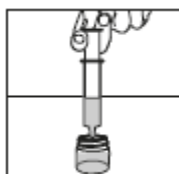
Βήμα 2. Ωθήστε τυχόν φυσαλίδες στο άκρο της σύριγγας

- Κρατήστε τη σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω.
- Χτυπήστε μαλακά τη σύριγγα με το άλλο χέρι. Με αυτό τον τρόπο θα μετακινηθούν οι φυσαλίδες στο άκρο της σύριγγας.
- Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω. Προσέξτε να μην τραβήξετε το έμβολο έξω.
- Χτυπήστε μαλακά τη σύριγγα ξανά. Αυτό

θα βοηθήσει στη διάλυση των φυσαλίδων και θα σας διασφαλίσει ότι θα συγκεντρωθούν όλες στο άκρο (βλέπε Εικόνα 3).



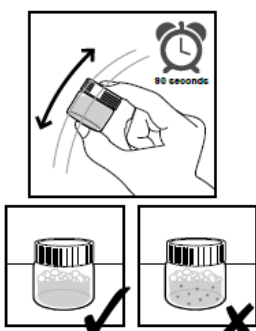
Εικόνα 4



Εικόνα 5



Εικόνα 6



Εικόνα 7

Βήμα 3. Μετρήστε το υγρό

- Κρατήστε τη σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω.
- Πιέστε αργά το έμβολο προς τα πάνω μέχρι η κορυφή του εμβόλου να φτάσει στην ένδειξη των 9,4 mL - αυτό θα απομακρύνει τυχόν φυσαλίδες από τη σύριγγα (βλέπε Εικόνα 4).

Βήμα 4. Αδειάστε τη σύριγγα

- Πιέστε αργά το έμβολο για να αδειάσετε το υγρό από τη σύριγγα μέσα στο δοχείο ανάμειξης (βλέπε Εικόνα 5).

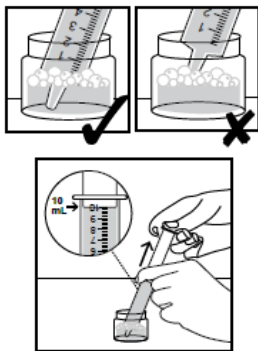
Βήμα 5. Αδειάστε τη σκόνη μέσα στο δοχείο

- Ανοίξτε τον φακελλίσκο.
- Αδειάστε όλη τη σκόνη στο δοχείο ανάμειξης.
- Ελέγξτε εάν άδειασε ο φακελλίσκος.

Προσέξτε να μην πέσει σκόνη έξω από το δοχείο ανάμειξης (βλέπε Εικόνα 6).

Βήμα 6. Αναμίξτε τη σκόνη με το υγρό

- Βιδώστε σφιχτά το καπάκι και ανακινήστε το δοχείο ανάμειξης για τουλάχιστον 90 δευτερόλεπτα, έως ότου διαλυθούν όλα τα συσσωματώματα.
- Ελέγξτε για τυχόν συσσωματώματα σκόνης. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν, ανακινήστε μέχρι να διαλυθούν.
- Το υγρό μπορεί να φαίνεται θολό - αυτό είναι αναμενόμενο.
- Αφήστε το υγρό σε ηρεμία για 10 λεπτά και οι περισσότερες φυσαλίδες θα διαλυθούν.
- Ενδέχεται να δείτε μερικές μικρές φυσαλίδες στην επιφάνεια του υγρού – και αυτό είναι αναμενόμενο (βλέπε Εικόνα 7).

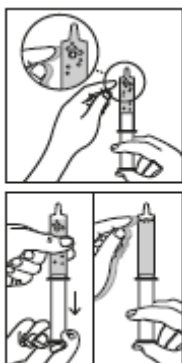


Εικόνα 8

Βήμα 7. Γεμίστε τη σύριγγα

- Σπρώξτε το έμβολο πλήρως μέσα στη σύριγγα.
- Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στον πάτο του δοχείου ανάμειξης.
- Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω μέχρι την ένδειξη των 10 mL - προσπαθήστε να μην τραβήξετε φυσαλίδες στη σύριγγα (βλέπε Εικόνα 8).

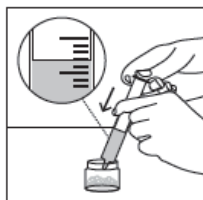
Βήμα 8. Απομακρύνετε τυχόν φυσαλίδες



Εικόνα 9

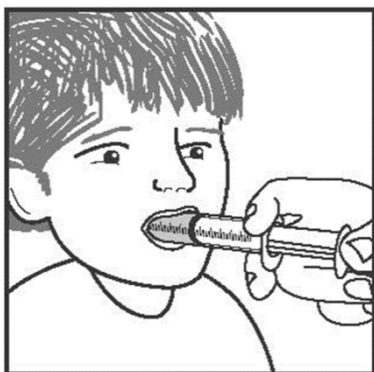
- Κρατήστε τη σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω.
- Χτυπήστε μαλακά τη σύριγγα με το άλλο σας χέρι. Με αυτό τον τρόπο θα μετακινηθούν οι φυσαλίδες στο άκρο της σύριγγας.
- Τραβήξτε το έμβολο προς τα κάτω. Προσέξτε να μην τραβήξετε το έμβολο έξω.
- Χτυπήστε μαλακά τη σύριγγα ξανά για να διαλύσετε τις φυσαλίδες και να τις μετακινήσετε όλες προς το άκρο (βλέπε Εικόνα 9).
- Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι να δείτε μια μικρή ποσότητα υγρού στο άκρο της σύριγγας.
- Εάν υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα, αδειάστε το υγρό από τη σύριγγα μέσα στο δοχείο ανάμειξης και ξεκινήστε πάλι από το βήμα 7.

Βήμα 9. Μετρήστε τη δόση



Εικόνα 10

- Ελέγξτε τη συνταγή για τη δόση σε mL. Εάν δεν είστε σίγουροι επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Στρέψτε τη σύριγγα στο δοχείο ανάμειξης και σπρώξτε αργά το έμβολο έως τη σωστή ένδειξη σε mL για τη δόση (βλέπε Εικόνα 10).
- Εάν απορρίψετε μεγαλύτερη ποσότητα υγρού, ξεκινήστε πάλι από το βήμα 7. Προσέξτε να μη χύσετε το υγρό έξω από το δοχείο ανάμειξης.



Εικόνα 11

Βήμα 10. Δώστε το φάρμακο στον ασθενή

- a. Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο εσωτερικό του μάγουλου του ασθενούς.
- b. Πιέστε αργά το έμβολο για να χορηγήσετε όλη τη δόση (βλέπε Εικόνα 11).
- c. Δώστε στον ασθενή την πλήρη δόση εντός 2 ωρών από το άνοιγμα του φακελλίσκου.

Βήμα 11. (Εάν απαιτείται)

Εάν πρέπει να χρησιμοποιήσετε περισσότερους από ένα φακελλίσκους, επαναλάβετε τη διαδικασία από την αρχή.

Βήμα 12. Αφού έχετε τελειώσει

- a. Πετάξτε τον άδειο φακελλίσκο και κάθε υπόλειμμα φαρμάκου από το δοχείο ανάμειξης σε μια σακούλα σκουπιδιών.
- b. Αφαιρέστε το έμβολο από τη σύριγγα.
- c. Πλύνετε στο χέρι με ζεστό νερό και υγρό πιάτων τη σύριγγα, το έμβολο, καθώς και το δοχείο ανάμειξης και το καπάκι. Ξεπλύνετε με νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν στον αέρα. Μην τα πλένετε στο πλυντήριο πιάτων.
- d. Πλύνετε και στεγνώστε την επιφάνεια εργασίας που χρησιμοποιήσατε για την ανάμειξη του φαρμάκου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Norvir από την κανονική

Μούδιασμα, μυρμηκίαση, ή αίσθημα τσιμπήματος «καρφίτσας και βελόνας» μπορεί να προκύψουν εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Norvir. Αν διαπιστώσετε ότι έχετε πάρει περισσότερο Norvir απ' όσο έπρεπε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το τμήμα Πρώτων Βοηθειών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Norvir

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε αυτή τη δόση το συντομότερο δυνατό. Εάν πλησιάζει η ώρα της επόμενης δόσης, απλά πάρτε τη δόση αυτή. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Norvir

Ακόμα και αν νιώθετε καλύτερα μην διακόψετε το Norvir χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η λήψη του Norvir σύμφωνα με τις οδηγίες θα πρέπει να σας παρέχει την καλύτερη δυνατότητα να καθυστερήσει η ανάπτυξη της αντοχής στα φάρμακα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Norvir μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Norvir όταν χρησιμοποιείται με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα εξαρτώνται από τα φάρμακα αυτά. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διαβάζετε προσεκτικά την παράγραφο των ανεπιθύμητων ενεργειών στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης που παρέχεται με τα φάρμακα αυτά.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- πόνος στο στομάχι (άνω και κάτω κοιλίας)
- έμετος
- διάρροια (μπορεί να είναι σοβαρή)
- αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
- έξαψη, αίσθηση καύσου
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- πόνος στο λαιμό
- βήχας
- αναστατωμένο στομάχι ή δυσπεψία
- ένα αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασματος στα χέρια, τα πόδια ή γύρω από τα χείλη και το στόμα
- αίσθημα αδυναμίας / κόπωσης
- άσχημη γεύση στο στόμα
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία και πόνο
- κνησμός
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις και στην πλάτη

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν δερματικά εξανθήματα (μπορεί να είναι κόκκινα, πρησμένα και να προκαλούν φαγούρα), σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών
- αδυναμία για ύπνο (αϋπνία)
- άγχος
- αύξηση στη χοληστερόλη
- αύξηση στα τριγλυκερίδια
- ουρική αρθρίτιδα
- αιμορραγία στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος και κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών
- αύξηση στην ούρηση
- μειωμένη νεφρική λειτουργία
- επιληπτικοί σπασμοί (κρίσεις)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα
- δίψα (αφυδάτωση)
- ασυνήθιστα υψηλής ροής περίοδος
- αέρια (μετεωρισμός)
- απώλεια της όρεξης
- στομαχικό έλκος
- μυϊκοί πόνοι, ευαισθησία ή αδυναμία τυρετός
- απώλεια βάρους
- αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων: αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος (όπως ανάλυση αίματος και τιμές αίματος)
- σύγχυση
- δυσκολία στην προσοχή
- λιποθυμία
- θολή όραση
- πρήξιμο των χεριών και των ποδιών
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση και τάση λιποθυμίας κατά την έγερση
- ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια
- ακμή

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- καρδιακή προσβολή
- νεφρική ανεπάρκεια
- διαβήτης

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1000 ανθρώπους

- σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση με φλύκταινες (σύνδρομο Stephen Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- πέτρες στα νεφρά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεσθε άρρωστος/η (ναυτία), κάνετε έμετο ή έχετε πόνο στο στομάχι διότι αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε δυσκαμψία στις αρθρώσεις, μούδιασμα και πόνους (ειδικά στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση αφού αυτά μπορεί να είναι σημεία οστεονέκρωσης. Βλέπε επίσης παράγραφο 2 **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir.**

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία τύπου Α και Β υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας κατά την διάρκεια αυτής της αγωγής ή με άλλο αναστολέα πρωτεασών. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό σε εσάς, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος) και σπανιότερα ίκτερος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Norvir. Μερικά άτομα είχαν κάποια άλλη νόσο ή λάμβαναν άλλα φάρμακα. Είναι πιθανό να υπάρξει επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε άτομα με ηπατική νόσο ή ηπατίτιδα.

Υπήρξαν αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεασών και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση). Σε περίπτωση ανεξήγητου ή συνεχούς μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή κραμπών σταματήστε τη λήψη του φαρμάκου, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν ή πηγαίνετε στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα που δηλώνουν αλλεργική αντίδραση μετά από λήψη του Norvir όπως εξάνθημα, κνίδωση ή δυσκολίες στην αναπνοή.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε, τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας, το τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή, εάν είναι επείγον, ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Norvir

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φακελλίσκο και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν παρατηρήσετε ότι η σκόνη δεν έχει μπεζ/ανοιχτό κίτρινο έως κίτρινο χρώμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Norvir

- Η δραστική ουσία είναι ritonavir. Κάθε φακελλίσκος Norvir περιέχει 100 mg ritonavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κοποβιδόνη, σορβιτάνης λαουρικός εστέρας, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο.

Εμφάνιση του Norvir και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Norvir κόνις για πόσιμο εναιώρημα διατίθεται σε ατομικούς φακελλίσκους που περιέχουν 100 mg ritonavir. Στο κουτί συσκευάζονται 30 φακελλίσκοι μαζί με 1 δοχείο ανάμειξης και 2 δοσολογικές σύριγγες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Norvir διατίθεται επίσης σε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που περιέχει 100 mg ritonavir.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστές

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Τέλ/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
Τέλ/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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 72 78

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Norvir 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ritonavir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας ή το παιδί σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Norvir και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir
3. Πώς να πάρετε το Norvir
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Norvir
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Norvir και ποια είναι η χρήση του

Το Norvir περιέχει τη δραστική ουσία ritonavir. Το Norvir είναι ένας αναστολέας πρωτεασών που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λοίμωξης HIV. Το Norvir χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV (αντιρετροϊκά) για τον έλεγχο της HIV λοίμωξής σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τον καλύτερο συνδυασμό φαρμάκων για εσάς.

Το Norvir χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, εφήβους και ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον HIV, τον ιό που προκαλεί το AIDS.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir

Μην πάρετε το Norvir

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ritonavir ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- σε περίπτωση που παίρνετε παράλληλα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - astemizole ή terfenadine (που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων αλλεργίας - αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατεθούν χωρίς ιατρική συνταγή)
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecainide, propafenone, quinidine (που χρησιμοποιούνται για την διόρθωση των ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
 - dihydroergotamine, ergotamine (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία πονοκεφάλων από ημικρανίες)
 - ergonovine, methylegonovine (που χρησιμοποιούνται για να σταματήσουν την εκτεταμένη αιμορραγία που μπορεί να προκύψει μετά τον τοκετό ή την έκτρωση)
 - clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam ή από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) midazolam (που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε

- και/ή την αντιμετώπιση του άγχους)
- clozapine, pimozide (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μη φυσιολογικών σκέψεων ή συναισθημάτων)
 - quetiapine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής)
 - lurasidone (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - ranolazine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου στο στήθος [στηθάγχη])
 - pethidine, piroxicam, propoxyphene (που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου)
 - cisapride (που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων γαστρικών προβλημάτων)
 - rifabutin (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη /θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων)*
 - voriconazole (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιάσεων)*
 - simvastatin, lovastatin (που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος)
 - neratinib (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού)
 - lomipride (που χρησιμοποιείται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος)
 - alfuzosin (που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπερπλασίας του προστατικού αδένου)
 - fusidic acid (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - sildenafil εφόσον υποφέρετε από μία πνευμονική νόσο που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση που δυσκολεύει την αναπνοή σας. Ασθενείς χωρίς τη νόσο αυτή μπορούν να χρησιμοποιήσουν sildenafil για την ανικανότητα (στυτική δυσλειτουργία) υπό την επίβλεψη του γιατρού τους (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Norvir**)
 - avanafil ή vardenafil (που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας)
 - colchicine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας), αν έχετε προβλήματα στα νεφρά και / ή στο συκώτι (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Norvir**)
 - προϊόντα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*) καθώς αυτό μπορεί να σταματήσει τη σωστή λειτουργία του Norvir. Το St John's wort χρησιμοποιείται συχνά σε φάρμακα φυτικής προέλευσης που μπορείτε μόνοι σας να αγοράσετε.

* Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να λάβετε rifabutin και /ή voriconazole με μία δόση ενίσχυσης Norvir (μικρότερη δόση) αλλά μία πλήρης δόση Norvir δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τα δύο αυτά φάρμακα.

Αν επί του παρόντος παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο για όσο διάστημα λαμβάνετε το Norvir.

Επίσης διαβάστε τον κατάλογο με τα φάρμακα στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Norvir» για χρήση με συγκεκριμένα φάρμακα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Norvir.

Σημαντικές πληροφορίες

- Εάν το Norvir λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες, είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης που παρέχονται με τα φάρμακα αυτά. Ενδεχομένως να υπάρχουν επιπρόσθετες πληροφορίες σε αυτά τα Φύλλα Οδηγιών Χρήσης σχετικά με καταστάσεις όπου πρέπει να αποφεύγεται το Norvir. Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με το Norvir (ritonavir) ή τα άλλα φάρμακα που σας έχουν συνταγογραφηθεί, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Το Norvir δεν είναι θεραπεία για την λοίμωξη HIV ή το AIDS.
- Άτομα που παίρνουν Norvir μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV και το AIDS. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό να παραμένετε υπό την επίβλεψη του γιατρού σας για όσο διάστημα παίρνετε Norvir.

- Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε/είχατε:

- Ιστορικό **ηπατικής νόσου**.
- **Ηπατίτιδα Β ή C** και λαμβάνετε θεραπεία με συνδυασμό αντιρετροϊκών παραγόντων, αφού διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες αντιδράσεις λόγω της επίδρασης στο ήπαρ. Ίσως χρειάζονται τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της σωστής λειτουργίας του ήπατος.
- **Αιμοφιλία**, αφού υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία που έπαιρναν αυτό το είδος φαρμάκων (αναστολείς πρωτεασών). Ο λόγος για αυτό δεν είναι γνωστός. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον φάρμακα που βοηθούν στην πήξη του αίματος (παράγοντας VIII) για τον έλεγχο ενδεχόμενης αιμορραγίας.
- **Στυτική δυσλειτουργία**, καθώς τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας μπορούν να προκαλέσουν υπόταση και παρατεταμένη στύση.
- **Διαβήτη**, αφού υπήρξαν αναφορές επιδείνωσης ή ανάπτυξης διαβήτη (σακχαρώδους διαβήτη) σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών.
- **Νεφρική νόσο**, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγξει τη δόση των άλλων φαρμάκων σας (όπως οι αναστολείς πρωτεασών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε:

- **Διάρροια ή έμετο** που δεν βελτιώνονται (εμμένουσα) αφού αυτό μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που λαμβάνετε.
- **Αίσθημα ασθένειας** (ναυτία), **έμετο ή πόνο στο στομάχι** αφού αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα). Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν Norvir μπορεί να αναπτύξουν σοβαρά προβλήματα με το πάγκρεας τους. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν αυτό ισχύει για εσάς.
- **Συμπτώματα λοίμωξης** - ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μερικοί ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) που αρχίζουν κατόπιν μία θεραπεία κατά του HIV μπορεί να αναπτύξουν τα συμπτώματα λοιμώξεων που είχαν στο παρελθόν έστω και εάν δεν γνώριζαν ότι τα είχαν. Θεωρείται ότι αυτό συμβαίνει λόγω της βελτίωσης της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού και βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις αυτές. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς) μπορεί επίσης να προκύψουν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, δηλαδή, αδυναμία που εμφανίζεται στα χέρια και τα πόδια και επεκτείνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για την αναζήτηση της απαραίτητης θεραπείας.
- **Δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνους** (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση ενημερώστε τον γιατρό σας αφού αυτό μπορεί να αποτελεί ένα σημείο ενός προβλήματος που μπορεί να καταστρέψει το οστό (οστεονέκρωση). Κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν έναν αριθμό αντιρετροϊκών φαρμάκων μπορεί να αναπτύξουν την ασθένεια αυτή.
- **Μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία**, ειδικά σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που συμπεριλαμβάνει αναστολείς πρωτεασών και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι μυϊκές διαταραχές αυτές υπήρξαν σοβαρές (βλέπε παράγραφο 4 **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**).
- **Ζάλη, ελαφρύ πονοκέφαλο, αίσθημα λιποθυμίας, μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν Norvir μπορεί να παρουσιάσουν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε καρδιακή ανωμαλία ή διαταραχή αγωγιμότητας.

- εάν έχετε οποιαδήποτε άλλα προβλήματα με την υγεία σας, συζητήστε τα με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Παιδιά και έφηβοι

Το Norvir δε συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών.

Άλλα φάρμακα και Norvir

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνετε χωρίς συνταγή. Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δε μπορείτε καθόλου να λαμβάνετε με Norvir. Αυτά αναφέρονται πιο πάνω, στην παράγραφο 2 με τίτλο «Μην πάρετε το Norvir». Υπάρχουν κάποια άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο υπό προϋποθέσεις όπως περιγράφεται κατωτέρω.

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις εφαρμόζονται όταν το Norvir λαμβάνεται ως πλήρης δόση. Ωστόσο, οι προειδοποιήσεις αυτές ενδέχεται επίσης να εφαρμόζονται όταν το Norvir χρησιμοποιείται σε μικρότερες δόσεις (ενισχυτής) με άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται κατωτέρω, αφού απαιτείται ειδική προσοχή.

- **Sildenafil ή tadalafil** για την ανικανότητα (στυτική δυσλειτουργία). Η δόση και/ή η συχνότητα χρήσης αυτών των φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να μειωθούν ώστε να αποφύγετε την υπόταση και την παρατεταμένη στύση. Δεν πρέπει να πάρετε το Norvir με sildenafil εάν πάσχετε από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (βλέπε επίσης παράγραφο 2. **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir**). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε tadalafil για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.
- **Colchicine** (κατά της ουρικής αρθρίτιδας) καθώς το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο αίμα αυτού του φαρμάκου. Δεν πρέπει να πάρετε το Norvir με colchicine, αν έχετε προβλήματα στα νεφρά και / ή στο συκώτι (βλέπε επίσης παραπάνω «**Μην πάρετε το Norvir**»).
- **Digoxin** (καρδιολογικό φάρμακο). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση σας του digoxin και να σας παρακολουθεί ενώ λαμβάνετε digoxin και Norvir ώστε να αποφύγετε καρδιολογικά προβλήματα.
- **Ορμονικά αντισυλληπτικά** που περιέχουν ethinyl oestradiol αφού το Norvir μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών. Αντ' αυτού συνιστάται η χρήση προφυλακτικού ή άλλης μη ορμονικής μεθόδου αντισύλληψης. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας εάν λαμβάνετε αυτού του τύπου την ορμονική αντισύλληψη με Norvir.
- **Atorvastatin ή rosuvastatin** (για την υψηλή χοληστερόλη) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών στο αίμα. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο για τη μείωση της χοληστερόλης με Norvir (βλέπε επίσης «**Μην πάρετε το Norvir**» ανωτέρω).
- **Στεροειδή** (π.χ. dexamethasone, fluticasone propionate, prednisolone, triamcinolone) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των φαρμάκων αυτών οδηγώντας σε σύνδρομο Cushing (ανάπτυξη ενός στρογγυλοποιημένου προσώπου) και να μειώσει την παραγωγή της ορμόνης κορτιζόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί τη μείωση της δόσης του στεροειδούς ή τον στενότερο έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- **Trazodone** (ένα φάρμακο για την κατάθλιψη) αφού ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και λιποθυμία μπορεί να προκύψουν όταν λαμβάνεται με Norvir.
- **Rifampicin και saquinavir** (που χρησιμοποιούνται για την φυματίωση και τον HIV, αντίστοιχα) αφού μπορεί να προκύψει σοβαρή ηπατική βλάβη όταν λαμβάνονται με Norvir.
- **Bosentan, riociguat** (που χρησιμοποιείται για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) αφού το Norvir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο αίμα αυτού του φαρμάκου.

Υπάρχουν φάρμακα που δεν μπορούν να συγχορηγηθούν με Norvir διότι οι δράσεις τους ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να κάνει κάποιες εξετάσεις, να τροποποιήσει τη δόση ή να σας παρακολουθεί συχνά. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που αγοράσατε μόνοι σας ή φυτικά προϊόντα, αλλά είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- amphetamine ή παράγωγα amphetamine
- αντιβιοτικά (π.χ. erythromycin, clarithromycin)
- θεραπείες για τον καρκίνο (π.χ. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, venetoclax, vincristine, vinblastine)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (π.χ. fostamatinib)
- αντιπηκτικά (π.χ. rivaroxaban, vorapaxar, warfarin)
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. amitriptyline, desipramine, fluoxetine, imipramine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone)
- αντιμυκητιασικά (π.χ. ketoconazole, itraconazole)
- αντισταμινικά (π.χ. loratidine, fexofenadine)
- αντιρετροϊκά φάρμακα που συμπεριλαμβάνουν HIV αναστολείς πρωτεασών (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir) μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) (delavirdine, efavirenz, nevirapine), και άλλα (didanosine, maraviroc, raltegravir, zidovudine) αντιφυματικό φάρμακο (bedaquiline και delamanid)
- αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (π.χ. glecaprevir/pibrentasvir και simeprevir)
- φάρμακο κατά του άγχους, buspirone
- φάρμακο κατά του άσθματος, theophylline, salmeterol
- atonaquone, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου πνευμονίας και φυματίωσης
- buprenorphine, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου
- bupropion, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει στη διακοπή του καπνίσματος
- φάρμακα για την επιληψία (π.χ. carbamazepine, divalproex, lamotrigine, phenytoin)
- καρδιολογικά φάρμακα (π.χ. disopyramide, mexiletine και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου όπως amlodipine, diltiazem και nifedipine)
- ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. cyclosporine, tacrolimus, everolimus)
- levothyroxine (που χρησιμοποιείται για την θεραπεία προβλημάτων του θυρεοειδούς),
- μορφίνη και φάρμακα ανάλογα της μορφίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των σοβαρών πόνων (π.χ. methadone, fentanyl)
- υπνωτικά χάπια (π.χ. alprazolam, zolpidem) και επίσης midazolam χορηγούμενη με ένεση
- ηρεμιστικά (π.χ. haloperidol, risperidone, thioridazine)
- colchicine, για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν μπορείτε να λαμβάνετε καθόλου με το Norvir. Αυτά αναφέρονται ανωτέρω στην παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Norvir».

Λήψη του Norvir με τροφές και ποτά

Τα δισκία Norvir θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του ritonavir (το δραστικό συστατικό του Norvir) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γενικά, έγκυες μητέρες έλαβαν ritonavir μετά από τους

πρώτους τρεις μήνες της κύησης σε μικρότερη δόση (ενισχυτή) μαζί με άλλους αναστολείς πρωτεασών. Το Norvir δεν φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ανωμαλιών γέννησης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

Το Norvir μπορεί να περάσει στο ανθρώπινο γάλα. Προς αποφυγή μετάδοσης της λοίμωξης, οι μητέρες με HIV δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Norvir μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν σας συμβεί αυτό, μην οδηγείτε και μην χειρίζετε βαρέα μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Norvir

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας έχει συμβουλευτεί ο γιατρός σας ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν δεν είστε σίγουρος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό το φάρμακο λαμβάνεται μία ή δύο φορές ημερησίως μαζί με τροφή.

Είναι σημαντικό τα δισκία Norvir να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, σπάζονται ή συνθλίβονται.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Norvir είναι:

- Εάν το Norvir χρησιμοποιείται για να ενισχύσει τη δράση κάποιων άλλων HIV φαρμάκων, η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι 1 έως 2 δισκία μία ή δύο φορές ημερησίως. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις δοσολογικές συστάσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών για τα παιδιά, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών των άλλων HIV φαρμάκων με τα οποία συγχρησιμοποιείται το Norvir.
- Εάν ο γιατρός σας συνταγογραφήσει τη πλήρη δόση, οι ενήλικες μπορεί να ξεκινήσουν με μία δόση των 3 δισκίων το πρωί και 3 δισκίων 12 ώρες αργότερα, οι οποίες θα αυξηθούν σταδιακά μέσα σε διάστημα 14 ημερών μέχρι την πλήρη δόση των 6 δισκίων δύο φορές την ημέρα (συνολικά 1200mg την ημέρα). Τα παιδιά (ηλικίας 2-12 ετών) θα αρχίσουν με μία δόση μικρότερη από αυτή και θα συνεχίσουν μέχρι το ανώτατο επιτρεπτό όριο για το μέγεθός τους.

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί για τη δόση που πρέπει να πάρετε.

Το Norvir θα πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά για να σας βοηθά να ελέγχετε τον HIV, ανεξάρτητα από το πόσο καλύτερα αισθάνεστε. Αν μία παρενέργεια σας εμποδίζει να παίρνετε το Norvir, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Κατά τη διάρκεια διαρροϊκών επεισοδίων ο γιατρός σας ίσως αποφασίσει ότι χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση.

Να έχετε πάντοτε αρκετή ποσότητα Norvir, ώστε να μην σας λείπει. Όταν ταξιδεύετε ή χρειάζεται να μείνετε στο νοσοκομείο, σιγουρευτείτε ότι έχετε αρκετό Norvir για να κρατήσει μέχρι να πάρετε καινούριο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Norvir από την κανονική

Μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθημα τσιμπήματος «καρφίτσας και βελόνας» μπορεί να προκύψουν εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Norvir. Αν διαπιστώσετε ότι έχετε πάρει περισσότερο Norvir απ' όσο έπρεπε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το τμήμα Πρώτων Βοηθειών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Norvir

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε αυτή τη δόση το συντομότερο δυνατό. Εάν πλησιάζει η ώρα της επόμενης δόσης, απλά πάρτε τη δόση αυτή. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Norvir

Ακόμα και αν νιώθετε καλύτερα, μην διακόψετε το Norvir χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Η λήψη του Norvir σύμφωνα με τις οδηγίες θα σας παρέχει την καλύτερη δυνατότητα για καθυστέρηση ανάπτυξης αντοχής στα φάρμακα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Norvir μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Norvir όταν χρησιμοποιείται με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα εξαρτώνται από τα φάρμακα αυτά. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να διαβάζετε προσεκτικά την παράγραφο των ανεπιθύμητων ενεργειών στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης που παρέχεται με τα φάρμακα αυτά.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- πόνος στο στομάχι (άνω και κάτω κοιλίας)
- έμετος
- διάρροια (μπορεί να είναι σοβαρή)
- αίσθημα ασθένειας (ναυτία)
- έξαψη, αίσθηση καύσους
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- πόνος στο λαιμό
- βήχας
- αναστατωμένο στομάχι ή δυσπεψία
- ένα αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασματος στα χέρια, τα πόδια ή γύρω από τα χείλη και το στόμα
- αίσθημα αδυναμίας / κόπωσης
- άσχημη γεύση στο στόμα
- βλάβη των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει αδυναμία και πόνο
- κνησμός
- εξάνθημα
- πόνος στις αρθρώσεις και στην πλάτη

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- αλλεργικές αντιδράσεις που συμπεριλαμβάνουν δερματικά εξανθήματα (μπορεί να είναι κόκκινα, πρησμένα και να προκαλούν φαγούρα), σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών
- αδυναμία για ύπνο (αϋπνία)
- άγχος
- αύξηση στη χοληστερόλη
- αύξηση στα τριγλυκερίδια
- ουρική αρθρίτιδα
- αιμορραγία στομάχου
- φλεγμονή του ήπατος και κιτρίνισμα του
- ασυνήθιστα υψηλής ροής περίοδος
- αέρια (μετεωρισμός)
- απώλεια της όρεξης
- στοματικό έλκος
- μυϊκοί πόνοι, ευαισθησία ή αδυναμία
- πυρετός
- απώλεια βάρους
- αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων: αλλαγές στα αποτελέσματα εξετάσεων αίματος (όπως ανάλυση αίματος και τιμές αίματος)
- σύγχυση
- δυσκολία στην προσοχή

- δέρματος ή του λευκού των ματιών
- αύξηση στην ούρηση
- μειωμένη νεφρική λειτουργία
- επιληπτικοί σπασμοί (κρίσεις)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα
- δίψα (αφυδάτωση)
- λιποθυμία
- θολή όραση
- πρήξιμο των χεριών και των ποδιών
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση και τάση λιποθυμίας κατά την έγερση
- ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια
- ακμή

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- καρδιακή προσβολή
- νεφρική ανεπάρκεια
- διαβήτης

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 10000 ανθρώπους

- σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική αντίδραση με φλύκταινες (σύνδρομο Stephen Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλαξία)
- αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- πέτρες στα νεφρά

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθάνεσθε άρρωστος/η (ναυτία), κάνετε έμετο ή έχετε πόνο στο στομάχι διότι αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε δυσκαμψία στις αρθρώσεις, μούδιασμα και πόνους (ειδικά στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση αφού αυτά μπορεί να είναι σημεία οστεονέκρωσης. Βλέπε επίσης παράγραφο 2 **Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Norvir.**

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία τύπου Α και Β υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας κατά την διάρκεια αυτής της αγωγής ή με άλλο αναστολέα πρωτεασών. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό σε εσάς, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας.

Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (φλεγμονή του ήπατος) και σπανιότερα ίκτερος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Norvir. Μερικά άτομα είχαν κάποια άλλη νόσο ή λάμβαναν άλλα φάρμακα. Είναι πιθανό να υπάρξει επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε άτομα με ηπατική νόσο ή ηπατίτιδα.

Υπήρξαν αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεασών και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση). Σε περίπτωση ανεξήγητου ή συνεχούς μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή κραμπών σταματήστε τη λήψη του φαρμάκου, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν ή πηγαίνετε στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα που δηλώνουν αλλεργική αντίδραση μετά από λήψη του Norvir όπως εξάνθημα, κνίδωση ή δυσκολίες στην αναπνοή.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε, τον φαρμακοποιό σας, το τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή, εάν είναι επείγον, τον γιατρό ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Norvir

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Norvir μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη ώστε να προστατευτεί από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν παρατηρήσετε οποιονδήποτε αποχρωματισμό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Norvir

- Η δραστική ουσία είναι ritonavir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ritonavir.
- Τα άλλα συστατικά του δισκίου είναι: κοποβιδόνη, σορβιτάνης λαουρικός εστέρας, όξινο φωσφορικό ασβέστιο άνυδρο, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό.
- Τα συστατικά της επικάλυψης του δισκίου είναι: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου, macrogols, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Norvir και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Norvir είναι λευκά με το [λογότυπο Abbott] και τον κωδικό «NK».

Τρία μεγέθη συσκευασίας είναι διαθέσιμα για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Norvir:

- 1 φιάλη των 30 δισκίων
- 1 φιάλη των 60 δισκίων
- πολλαπλές συσκευασίες των 3 φιαλών που έκαστη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (90 δισκία)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Norvir διατίθεται επίσης σε κόνι για πόσιμο εναιώρημα που περιέχει 100 mg ritonavir.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>