

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 80 mg ритонавир (ritonavir).

### Помощни вещества:

Алкохол (43,2 v/v)

Пропиленгликол (26,0% v/v)

Макроголглицеролов рицинолеат

Сънсет жълто (E110)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Разтворът е почти бистър, оранжев разтвор за перорално приложение.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ритонавир е показан за приложение в комбинация с други антиретровирусни средства за лечението на пациенти, инфектирани с HIV-1 (възрастни и деца на и над 2 години).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ритонавир трябва да се прилага от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Разтворът Norvir се прилага перорално и за предпочитане трябва да се приема с храна.

#### *Ритонавир дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори, трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

#### *Употреба при възрастни:*

Ампренавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Лопинавир съвместно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg

Саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, които са приемали анти ретровирусна терапия (АРТ) .Лечението се започва със саквинавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в продължение на първите 7 дни, а след това саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, при нелекувани пациенти с АРТ.

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно (типранавир заедно с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти).

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте КХП на дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно, при пациенти които са приемали АРТ.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

*Педиатрична употреба:* Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозиране се отнесете към продуктовата информация на други протеазни инхибитори одобрени за съвместно приложение с ритонавир. Norvir не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

*Бъбречно увреждане:* Ритонавир може да бъде подходящ за предпазлива употреба като фармакокинетичен енансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага съвместно, тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете към Кратката характеристика на продукта (КХП) на прилагания съвместно протеазен инхибитор.

*Чернодробно увреждане:* Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен енансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен енансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на съвместно използваните протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир като фармакокинетичен енансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва съвместно. При тази популация пациенти за специфични препоръки при дозиране трябва да се преглежда КХП на съвместно прилагания протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство*

*Употреба при възрастни:* Препоръчаната доза на разтвор Norvir перорално е 600 mg (7,5 ml) два пъти дневно.

Постепенното увеличаване на дозата на ритонавир в началото на лечението може да спомогне за подобряване на поносимостта. Лечението трябва да започне с 300 mg (3,75 ml) два пъти дневно за период от три дни и да се повишава с по 100 mg (1,25 ml) два пъти дневно, до достигане на 600 mg два пъти дневно за интервал, не по-дълъг от 14 дни. Пациентите не трябва да остават на 300 mg два пъти дневно повече от 3 дни.

*Употреба при деца (на и над 2-годишна възраст):* препоръчаната доза на Norvir разтвор при деца е 350 mg/m<sup>2</sup> през устата два пъти дневно и не трябва да надхвърля 600 mg два пъти дневно. Norvir трябва да се започва в дозировка 250 mg/m<sup>2</sup> и да се увеличава на 2- до 3-дневни интервали с по 50 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Дозата трябва да се прилага с калибрирана дозираща спринцовка.

### Указания за дозиране при деца

Телесна повърхност * (m <sup>2</sup> )	Доза 250 mg/m <sup>2</sup> два пъти дневно	Доза 300 mg/m <sup>2</sup> два пъти дневно	Доза 350 mg/m <sup>2</sup> два пъти дневно
0,25	0,8 ml (62,5 mg)	0,9 ml (75 mg)	1,1 ml (87,5 mg)
0,50	1,6 ml (125 mg)	1,9 ml (150 mg)	2,2 ml (175 mg)
1,00	3,1 ml (250 mg)	3,8 ml (300 mg)	4,4 ml (350 mg)
1,25	3,9 ml (312,5 mg)	4,7 ml (375 mg)	5,5 ml (437,5 mg)
1,50	4,7 ml (375 mg)	5,6 ml (450 mg)	6,6 ml (525 mg)

\* Телесната повърхност се изчислява по следната формула

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{Височина (cm)} \times \text{Тегло (kg)}) / 3600}$$

Дозировката за междинни телесни повърхности, които не са включени в таблицата по-горе, могат да се изчислят със следното уравнение:

За изчисляване на обема, който трябва да се приложи (в ml), телесната повърхност се умножава по фактор: 3,1 за доза от 250 mg/m<sup>2</sup>; 3,8 за доза от 300 mg/m<sup>2</sup>; и 4,4 за доза от 350 mg/m<sup>2</sup>.

Ритонавир перорален разтвор съдържа също и пропилен гликол (26,0% v/v). Общите количества алкохол и пропиленгликол от всички лекарства, включително ритонавир перорален разтвор, които трябва да се дават на кърмачетата трябва да се вземат предвид с цел да се избегне токсичността от тези помощни вещества (вж. точка 4.4)

*Бъбречно увреждане:* понастоящем няма специфични данни за тази популация пациенти и затова не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, следователно при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намение на общия телесен клирънс. Тъй като ритонавир е свързан с плазмените протеините в голяма степен, малко вероятно е той да бъде отстранен в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

*Чернодробно увреждане:* ритонавир се метаболизира и елиминира главно от черния дроб. Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

*Пациенти в старческа възраст:* Фармакокинетичните данни са показали, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст. (вж точка 5.2.)

Горчивият вкус на Norvir може да се намали, ако разтворът се смеси с шоколадово мляко.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Когато ритонавир се използва за фармакокинетичен енансер на други протеазни инхибитори, трябва да се имат предвид противопоказанията в Кратката характеристика на продукта на съвместно прилагания протеазен инхибитор.

Ритонавир не трябва да се прилага като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6-медираните биотрансформации. Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир, и освен когато не се известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на съвместно приложени лекарства

продукт, което води до повишена експозиция на съвместно приложения лекарствен продукт и риск от клинично значими нежелани ефекти.

Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата. За някои лекарствени продукти, противопоказанията могат да бъдат по-значими, когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство отколкото когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер (напр. рифабутин и вориконазол):

Лекарствен продукт Клас	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
Повишени или понижени нива на съвместно приложения лекарствен продукт		
$\alpha_1$ -адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Пептидин, пироксикам, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации на норпептидин, пироксикам, пропоксифен. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения, или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин. Във връзка с това, повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антибиотик	Фузидинова кисилена	Повишени плазмени концентрации на фузидинова киселина и ритонавир.
Антимикотици	Вориконазол	Съвместната употреба на ритонавир (400 mg два пъти дневно и повече) и вориконазол е противопоказана поради намаление на плазмените концентрации на вориконазол и възможна загуба на ефект (вж. точка 4.5)
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.

Антимикобактериални	Рифабутин	Съвместната употреба на ритонавир дозиран като антиретровирусно средство (600 mg два пъти дневно) и рифабутин поради повишение на серумните концентрации на рифабутин и риска от нежелани събития, включително увеит (вж. точка 4.4). Препоръките за приложение на ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер с рифабутин са посочени в точка 4.5
Антипсихотици/ Невролептици	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това, повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.
HMG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава възможността за свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. Точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното прилагане на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално приложен мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално приложен мидазолам и триазолам. Във връзка с това, повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (За предупреждение за парентералното приложение на мидазолам вж. точка 4.5).
<b>Понижено ниво на лекарствения продукт ритонавир</b>		

Билкови продукти	жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).
------------------	----------------	--

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ритонавир не води до излекуване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получащи ритонавир или друга антиретровирусна терапия могат да продължат да развият орортогностични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че няма доказателства настоящата антиретровирусна терапия да профилактира риска от предаване на HIV на други хора по кръвен път или чрез сексуален контакт. Трябва да продължи употребата на подходящи предпазни средства.

Когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид Кратката характеристика на продукта за съответния протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер*

*Пациенти с хронична диария или малабсорбция:* ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

*Хемофилия:* има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на въздействие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

*Захарен диабет и хипергликемия:* при пациенти, приемащи протеазни инхибитори се съобщават новооткрит захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. В някои от тези случаи хипергликемията е тежка, а в някои случаи се асоциира с кетоацидоза. Много от пациентите имат смесена патология, като при някои от тях се налага лечение с лекарствени продукти, които се свързват с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

*Липодистрофия:* при пациенти с HIV комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия). Трайните последствия от тези събития понастоящем не са известни. Познанията за механизма са непълни. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори, и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва, както с някои индивидуални фактори като напреднала възраст, така и с фактори, свързани с приема на лекарствения продукт, като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и съпроводените с това метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мастната тъкан. Внимание трябва да се обръща на измерването на серумните липиди и кръвната

захар на гладно. Липидните нарушения трябва да се контролират с подходящи клинични средства (вж. точка 4.8).

*Панкреатит:* трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, които проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с Norvir трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

*Синдром на имунно реактивиране:* при пациенти инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

*Чернодробно заболяване:* Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. За пациентите със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, вижте точка 4.2. Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

*Бъбречно заболяване:* Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете до Кратката характеристика на продукта (КХП) на съвместно прилагания протеазен инхибитор. Вижте също точка 4.2.

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.8).

Пероралният разтвор ритонавир съдържа макроглицерол рицинолеат, който може да предизвика стомашно разстройство и диария. Пероралният разтвор ритонавир съдържа също оцветителя оранжево жълто (E110), който може да предизвика алергични реакции.

Пероралният разтвор ритонавир съдържа алкохол (43.2% v/v), т.е. до 2572,5 mg в максималната доза от 600 mg, еквивалент на 81 ml бира (4%), 23 ml вино (14%) за доза. Всяка доза от 100 mg съдържа до 428,8 mg алкохол, а всяка доза от 200 mg съдържа до 857,5 mg алкохол. Поради това трябва да се избягва едновременното приложение на Norvir и дисулфирам, или с лекарствени продукти с подобни на дисулфирам реакции (напр. метронидазол). Същото трябва



да се има предвид за бременни или кърмещи жени, деца и високорискови групи като пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

Съществува специфичен риск от токсичност в резултат от количеството алкохол и пропиленгликол, съдържащи се в перорален разтвор Norvir.

Медицинските специалисти трябва да са наясно, че Norvir перорален разтвор е силно концентриран и съдържа помощните вещества алкохол (43,2% v/v) и пропиленгликол (26,0% v/v). 5 ml от разтвора на Norvir (за антиретровирусни цели), съдържат 1,7 g алкохол и 1,3 g пропиленгликол. 1 ml от разтвора на Norvir (като фармакокинетичен енхансер), съдържа 344,0 mg алкохол и 265,7 mg пропиленгликол.

Трябва да се обърне специално внимание на точното изчисляване на дозата на Norvir, при назначаване на лекарството, в указанията за дозиране и отпускане на лекарството, за да се минимизира рискът от грешки при лечението и предозиране. Това е особено важно за кърмачета и малки деца.

Общите количества алкохол и пропиленгликол от всички лекарства, които трябва да се дават на кърмачетата трябва да се вземат предвид, с цел да се избегне токсичността от тези помощни вещества. Кърмачетата трябва да се проследяват внимателно за токсичност, свързана с Norvir перорален разтвор, включително: хиперосмолалитет, със или без лактатна ацидоза, бъбречна токсичност, депресия на централната нервна система (ЦНС) (включително ступор, кома и апнея), гърчове, хипотония, сърдечни аритмии и промени в ЕКГ, и хемолиза.

Животозастрашаващи случаи на сърдечна токсичност (включително пълен атрио-вентрикуларен (AV) блок, брадикардия и кардиомиопатия), лактатна ацидоза, остра бъбречна недостатъчност, депресия на ЦНС и респираторни усложнения, водещи до смърт са съобщени, предимно при недоносени новородени, получаващи ритонавир перорален разтвор в постмаркетинговия период (вж. точки 4.3 и 4.9).

*Остеонекроза:* Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

*Удължаване на PR-интервала:* Доказано е, че ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои пациенти. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атровентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и съществуващи абнормни изменения в проводната системата или при пациенти приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR-интервала (каквито са верапамил или атазанавир). Norvir трябва да се прила с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

#### *Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство

Когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали долната информация е приложима трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

*PDE5 инхибитори:* при назначаването на силденафил, тадалафил или варденафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир трябва да се подхожда с особено

внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до асоциирани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5).  
Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е противопоказна при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж.точка 4.3)

*НМG-CoA редуктазни инхибитори:* НМG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от СУР3А по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва съвместната употреба на ритонавир със симвастатин или ловастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва съвместно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от СУР3А, също трябва внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозите. Въпреки че елиминирането на росувастатин не зависи от СУР3А, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използва с ритонавир, приложен за засилване на фамакокинетичния ефект или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от СУР3А и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с НМG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

*Дигоксин:* Особено внимание се изисква, при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалее с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по- постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

*Етинил естадиол:* когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва съвместно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени маточния профил на кървене.

*Глюкокортикоиди:* Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от СУР3А4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (вж. точка 4.5).

*Тразодон:* Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на СУР3А4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с еднократна доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

*Ривароксабан:* Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Профилите на взаимодействия на HIV-протеазни инхибитори, прилагани съвместно с ниска доза ритонавир са зависими от съответния протеазен инхибитор, прилаган съвместно.

За описание на механизмите и възможните механизми, способстващи за профила на взаимодействия на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, също прегледайте Кратката характеристика на продукта за съответния подсилван протеазен инхибитор.

*Саквинавир*: Не трябва да се използват дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно. По-високи дози ритонавир показват, че са свързани с повишена честота на нежелани реакции. Съвместната употреба на саквинавир и ритонавир води до тежки нежелани реакции, главно диабетна кетоацидоза и чернодробни нарушения, особено при пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване.

Саквинавир/ритонавир не трябва да се употребява едновременно с рифампицин, поради повишен риск от тежка хепатотоксичност (изразяваща се с повишаване на чернодробните трансминази) ако трите продукта се приложат едновременно (вж. точка 4.5).

*Типранавир*: Съвместната употреба с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с фатален изход. Препоръчителна е допълнителна бдителност при пациенти със съпътстваща инфекция с хроничен хепатит В или С, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се прилагат, тъй като могат да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

*Фозампренавир*: Не е оценявана клинично съвместната употреба на фозампренавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

*Атазанавир*: Не е оценявано клинично едновременното прилагане на атазанавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата ритонавир до 200 mg един път дневно. В този случай е оправдано провеждането на пряко клинично наблюдение. За повече информация вижте Кратка характеристика на Reyataz.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство*

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното прилагане на Norvir и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (напр. алпразолам), инхибиторните ефекти на ритонавир върху CYP3A4 могат да намалее с времето. Ритонавир има голям афинитет също към Р-пликопротеина и може да инхибира този транспортър. Инхибиращият ефект на ритонавир (с или без друг протеазен инхибитор) върху Р-гр активността може да намалее с времето (напр. дигоксин и фексофенадин- вж. по-долната таблица „Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти”). Ритонавир може да индуцира глюкоронидацията и оксидацията от CYP1A2 CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия, при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер също се съдържа в Кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания протеазен инхибитор.

#### Лекарствени продукти повлияващи нивата на ритонавир

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат намалени при едновременна употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на метаболизиращите лекарствения продукт ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече получава жълт кантарион, спрете жълтия кантарион и ако е възможно проверете нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. делавирдин, ефавиренц, фенитоин и рифампицин). Тези взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

#### Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти.

### Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с Протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Ампренавир	600 q12h	100 q12h	Ампренавир <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 600 mg ампренавир два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Norvir перорален разтвор не трябва да се използва при деца едновременно с ампренавир перорален разтвор, поради риск от токсичност свързана с помощните вещества на двете форми. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Agenerase.				
Атазанавир	300 q24h	100 q24h	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 пъти
			Атазанавир <sup>1</sup>	↑ 2 пъти	↑ 3-7 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Reyataz.				
Дарунавир	600, еднократно	100 q12h	Дарунавир	↑ 14 пъти	
	Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на CYP3A. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Prezista.				
Фозампренавир	700 q12h	100 q12h	Ампренавир	↑ 2,4 пъти	↑ 11 пъти

	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на СУРЗА4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Telzir.				
Индинавир	800 q12h	100 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	400 q12h	400 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↔	↑ 4 пъти
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на СУРЗА4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание, в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиоза.				
Нелфинавир	1250 q12h	100 q12h	Нелфинавир	↑ 20до39%	НО
	750, еднократно	500 q12h	Нелфинавир	↑ 152%	НО
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на СУРЗА4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване.				
Саквинавир	1000 q12h	100 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 15-пъти	↑ 5-пъти
			Ритонавир	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 17-пъти	НО
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СУРЗА4 инхибиране. Саквинавир трябва да се дава само в комбинация с ритонавир. Ритонавир 100 mg два пъти дневно със саквинавир 1000 mg два пъти дневно дават за 24 часа системна експозиция на саквинавир подобна на или по-висока от тази, постигана с саквинавир 1200 mg три пъти дневно, без ритонавир.  В клинично проучване при здрави доброволци за взаимодействието на рифампицин 600 mg веднъж дневно и саквинавир 1000 mg с ритонавир 100 mg два пъти дневно, е установена тежка хепатоцелуларна токсичност с повишаване на трансaminaзите < 20 пъти, спрямо горната граница на нормата, след един до пет дена от началото на комбинираната терапия. Поради повишен риск от тежка хепатотоксичност, саквинавир/ритонавир не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин.  За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Invirase или Fortovase.				
Типранавир	500 q12h	200 q12h	Типранавир	↑ 11 пъти	↑ 29 пъти
			Ритонавир	↓ 40%	НО
	Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на инхибиране на СУРЗА. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Aptivus.				

НО: Неопределен.

1. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 400 mg атазанавир веднъж

- дневно самостоятелно.  
 2. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 1200 mg ампреनावир два пъти дневно самостоятелно.  
 3. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.  
 4. Въз основа на кръстосано проучване, сравнение с 600 mg саквинавир три пъти дневно самостоятелно.

### Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Диданозин	200 q12h	600 q12h h 2 по-	Диданозин	↓ 13%	↔
	Тъй като ритонавир се препоръчва да се приема по време на хранене, а диданозин трябва да се взема на гладно, дозирането трябва да бъде разделено от 2,5 h. Не е необходима промяна на дозата.				
Делавирдин	400 q8h	600 q12h	Делавирдин <sup>1</sup>	↔	↔
			Ритонавир	↑ 50%	↑ 75%
	Въз основа на сравняване на исторически данни не изглежда фармакокинетиката на делавирдин да се влияе от ритонавир. Може да се има предвид намаляване на дозата ритонавир, когато бъде използван в комбинация с делавирдин.				
Ефавиренц	600 q24h	500 q12h	Ефавиренц	↑ 21%	
			Ритонавир	↑ 17%	
	Наблюдавана е повишена честота на нежелани реакции (напр. замаяност, гадене, парестезии) и лабораторни отклонения (повишени чернодробни ензими), когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство.				
Маравирук	100 q12h	100 q12h	Маравирук	↑161%	↑28%
	Ритонавир увеличава серумните нива на маравирук вследствие на инхибиране на CYP3A. За повишаване на експозицията на маравирук може да бъде прилаган с ритонавир. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Celsentri.				
Невирапин	200 q12h	600 q12h	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Едновременното приложение на ритонавир с невирапин не води до клинично значими промени във фармакокинетиката нито на невирапин, нито на ритонавир.				
Ралтегравир	400 единична	100 q12h	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
	Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до малко понижаване в нивата на ралтегравир.				
Зидовудин	200 q8h	300 q6h	Зидовудин	↓ 25%	НО
	Ритонавир може да индуцира глюкуронидацията на зидовудин, което води до леко намалени нива на зидовудин. Не са необходими промени в дозата.				
	НО: Неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи.				

### Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти

Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
<b>Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист</b>				
Алфузозин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
<b>Амфетаминови производни</b>				
Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			
<b>Аналгетици</b>				
Бупренорфин	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
Глюкуронидни метаболити			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени при популация пациенти с толерантност към опиати. Следователно, може да не се окаже необходимо коригирането на дозата на бупренорфин или на ритонавир, когато се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			
Петидин, пироксикам, пропоксифен	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на, петидин, пироксикам и пропоксифен и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер или антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (включително респираторна депресия) при едновременното приложение на фентанил с ритонавир.			
Метадон <sup>1</sup>	5, еднократна доза	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронидацията може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронидацията от съвместно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер.			

<b>Антиаритмици</b>				
Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон и хинидин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Дигоксин	0,5 еднократна IV доза	300 q12h, 3 дни	↑ 86	НО
	0,4 еднократна перорална доза	200 q12h, 13 дни	↑ 22%	↔
	Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медирането от Р-гликопротеин преминаване на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир могат да намалееят с времето, тъй като се проявява индуциране (вж. точка 4.4).			
<b>Антиастматици</b>				
Теофилин <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
	Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.			
<b>Противоракови средства</b>				
Дазатиниб, нилотиниб, Винкристин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно прилагане с ритонавир, в резултат на което вероятността за увеличаване на честотата на нежелани събития нараства.			
<b>Антикоагуланти</b>				
Ривароксабан	10, единична доза	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Варфарин	5, единична доза	400 q12h		
S- Варфарин			↑ 9%	↓ 9%
R- Варфарин			↓ 33%	↔
	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин могат да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследят антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиконвулсанти</b>				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			



Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронидацията, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			
<b>Антидепресанти</b>				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на дезипрамин, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретрови-русни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100, еднократна перорална доза	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C <sub>max</sub> на 2-хидрокси метаболита се намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, еднократна доза	200 q12h	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременно приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага съвместно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
<b>Анти-подагрозни лекарства</b>				
Колхицин	При едновременно приложение с ритонавир, се очаква повишение на концентрацията на колхицин.			
<b>Антихистамини</b>				
Астемизол, терфенадин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фексофенадин	Ритонавир може да измени медианието от Р-гликопротеин преминаване на фексофенадин, когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин могат да намалееят с времето тъй като се проявява индуциране.			
Лоратадин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Противоинфекционни средства</b>				
Фузидова киселина	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации, както на фузидиновата киселина, така и на ритонавир и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Рифабутин <sup>1</sup>	150 дневно	500 q12h,	↑ 4-пъти	↑ 2,5-пъти

Метаболит 25- <i>O</i> -дезацетил рифабутин			↑ 38-пъти	↑ 16-пъти
	Поради голямо повишение на AUC на рифабутин, едновременната употреба на рифабутин с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е <b>противопоказана</b> (вж. точка 4.3). Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта за протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.			
Рифампицин	Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничени данни сочат, че когато високи дози ритонавир (600 mg двукратно дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицин (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавир при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.			
Вориконазол	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Едновременното приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство и вориконазол е <b>противопоказано</b> поради намаляване на концентрациите на вориконазол (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.			
Атоваквон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство индуцира глюкоронидацията и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атоваквон. Когато атоваквон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтични ефекти.			
Кларитромицин	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↓ 31%
Метаболит 14-ОН кларитромицин			↓ 100%	↓ 99%
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата трябва да се намали със 75%.			
Еритромицин, итраконазол	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол. Когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Кетоконазол	200 дневно	500 q12h	↑ 3,4-пъти	55%

	Ритонавир, инхибира CYP3A-медиацията на метаболитизъм на кетоконазол. Поради повишена честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции, трябва да се има предвид намаляване на дозата кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер.		
Сулфаметоксазол/Триметоприм <sup>2</sup>	800/160, еднократна доза	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%
	При едновременно лечение с ритонавир не се налага промяна на дозата на сулфаметоксазол/триметоприм.		
<b>Антипсихотици/Невролептици</b>			
Клозапин, пимозид	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клозапин или пимозид и затова е противопоказано (вж. раздел 4.3).		
Халоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е възможно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рисперидон и тиоридазин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.3).		
<b>β2 – агонисти (дългодействащи)</b>			
Салметерол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметерол. Следователно едновременната употреба не се препоръчва.		
<b>Калциеви антагонисти</b>			
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.		
<b>Ендотелинови антагонисти</b>			
Босентан	Едновременното приложение на босентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C <sub>макс</sub> ) в стационарно състояние и площта под кривата (AUC)		
<b>Ерготаминови производни</b>			
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).		
<b>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</b>			
Цизаприд	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).		
<b>HMG Co-A редуктазни инхибитори</b>			

Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от СУР3А метаболизма, като ловастатин и симвастатин, се очаква да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3). Въпреки че елиминирането на росувастатин не зависи от СУР3А, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Аторвастатин е по-малко зависим от СУР3А метаболизма. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антивирусно средство трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от СУР3А и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се препоръчват правастатин или флувастатин.			
<b>Хормонални контрацептиви</b>				
Етинил естрадиол	50 µg еднократна доза	500 q12h	↓ 40%	↓32%
	Поради редукция на концентрациите на етинил естрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при едновременна употреба с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавир да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол-съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).			
<b>Имуносупресори</b>				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, такролимус или еверолимус. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Фосфодиестеразни инхибитори</b>				
Силденафил	100, еднократна доза	500 q12h	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти
	Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Съвместната употреба на силденафил с ритонавир е <b>противопоказана</b> при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. Точка 4.3).			
Тадалафил	20, еднократна доза	200 q12h	↑ 124%	↔
	Едновременната употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4).  При едновременната употреба на тадалафил с ритонавир при пациенти с пулмонална артериална хипертония, вижте КХП или информацията за предписване на тадалафил.			
Варденафил	5, еднократна доза	600 q12h	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти

	Едновременната употреба на варденафил с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 2,5 mg за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4).			
<b>Седативи/хипнотици</b>				
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорално и парентерално приложен мидазол и триазол	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3). Мидазол се метаболизира екстензивно от СУР3А4. Едновременното му приложение с Norvir може да причини силно повишаване на концентрацията на този бензодиазепин. Не е провеждано проучване за лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на Norvir с бензодиазепини. Въз основа на данни от други СУР3А4 инхибитори, се очаква плазмената концентрация на мидазол да бъде значително по-висока когато мидазол се прилага перорално. По тази причина, Norvir не трябва да се прилага едновременно с перорално прилаган мидазол (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на Norvir и парентерално приложен мидазол е необходимо повишено внимание. Данните от едновременното приложение на парантерален мидазол с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазол. В случай, че Norvir се прилага едновременно с парентерално приложен мидазол, това трябва да бъде направено в интензивно или подобно отделение, което да осигури пряко клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължителна седатция. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на мидазол, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазол.			
Триазол	0,125 еднократна доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑87%
	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на триазолам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
Петидин	50 перорална еднократна доза	500 q12h	↓ 62%	↓59%
Норпетидин Метаболит			↑ 47%	↑87%
	Употребата на петидин и ритонавир е <b>противопоказана</b> поради повишените концентрации на метаболита, норпетидин, който има и аналгетична, и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин могат да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.			
Алпразолам	1, еднократна доза	200 q12h, 2 дни	↑2,5 пъти	↔
		500 q12h, 10 дни	↓ 12%	↓ 16%
	След започване на ритонавир се инхибира метаболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10 дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			

<b>Сънотворни</b>				
Золпидем	5	200, 4 дозы	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
<b>Прекратяване на тютюнопушенето</b>				
Бупропион	150	100 q12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓ 66%	↓ 62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното прилагане на бупропион с ритонавир, прилаган многократно, се очаква понижаване нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчаната доза бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие с бупропион при краткосрочното прилагане на ниски дози ритонавир (200mg два пъти дневно за два дни), което предполага, че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно прилагане с ритонавир.			
<b>Стероиди</b>				
Флутиказон пропионат воден назален спрей	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350-пъти	↑ ~25-пъти
	При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен или интраназален флутиказон пропионат са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адrenalна супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолови нива са понижени 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид. Следователно не се препоръчва едновременното приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер, и тези глюкокортикоиди, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. дексаметазон). Освен това може да е необходимо, в случай на спиране на глюкокортикоиди, прогресивно намаляване на дозата за продължителен период.			
Дексаметазон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Преднизолон	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	Когато преднизолон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти. AUC на метаболита преднизолон се повишават, съответно, с 37 и 28%, след 4 и 14 дни ритонавир.			
	НО: неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи 2. Сулфаметоксазол е прилаган съвместно с триметоприм.			

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазадон са съобщавани сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект, поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани съвместно, трябва да се има предвид.

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

Инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти: инхибиторите на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (напр. омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно приеманите протеазни инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид кратката характеристика на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Ограничен брой бременни жени (> 800) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; много малък брой (< 300) са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно, когато ритонавир е използван в комбинирана терапия и не в терапевтични, а в по-ниски дози като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори. Тези ограничени данни не показват повишаване на честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на Norvir по време на бременност е оправдано само, ако ползата надвишава риска по отношение на плода.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с перорални контрацептиви (OCs). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в човешката кърма. Екскрецията в кърмата не е измервана в проучвания при животни, но едно проучване у плъхове показва някои ефекти върху развитието на поколението по време на кърмене, които са съответни на екскрецията на ритонавир в кърмата при този животински вид. Инфектираните с HIV жени, при никакви обстоятелства, не трябва да кърмят, за да се избегне предаването на HIV.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като сънливост и замаяност са сред известните нежелани ефекти, това трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

Пероралният разтвор Norvir съдържа алкохол (43%).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер са зависими от съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции, отнесете се към кратката характеристика на продукта на съответния съвместно прилаган протеазен инхибитор.

*Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства са били гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (горна и долна), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

Съобщени са следните нежелани реакции, с умерен до тежък интензитет, с възможна до вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота, нежеланите ефекти са представени в последователност с намаляваща тежест: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията, отбелязани като такива с неизвестна честота, са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

**Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти**

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечести	Повишени неутрофили
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и едем на лицето
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, придобита липодистрофия, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия



	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (горна и долна), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия
	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастрозофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит (включително повишени AST, ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен)
	Чести	Акне
	Редки	Синдром на Stevens Johnson Токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия и болки в гърба
	Чести	Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена СРК
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Чести	Треска, загуба на телло

Изследвания	Чести	Повишена амилаза, намалени свободен и общ тироксин
	Нечести	Повишена глюкоза, повишен магнезий, повишена алкална фосфатаза

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти се проявяват повече от пет пъти покачване над нормата на чернодробните трансминази, клинично проявен хепатит и жълтеница.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесна мастна тъкани (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натруване на мазнини дорзо-цервикално (бизонска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с метаболитни нарушения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и аутоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време за проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван летален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване могат да са с риск от повишение на триглицеридите и панкреатит (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

## 4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност, с еозинофилия.

Случаи на предозиране с други перорални разтвори ритонавир са докладвани (включително фатален изход). Следните събития са били докладвани във връзка с непредвидени предозирания при недоносените новородени: пълен атриовентрикуларен блок, кардиомиопатия, лактатна ацидоза, и остра бъбречна недостатъчност.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Специфичен антидот за предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир

вероятно не би могъл да бъде отстранен в значима степен с диализни методи. Диализата може да премахне както алкохола така и пропиленгликол в случай на предозиране с ритонавир перорален разтвор.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусен лекарствен продукт за системна употреба, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на СУР3А- медирания метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор като цяло се постига с дози ритонавир от 100 mg дневно до 200 mg два пъти дневно, и е зависимо от едновременно прилагания протеазен инхибитор. За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор, вижте точка 4.5. и се отнесете към Кратката характеристика на продукта за съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

*Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

Ритонавир е първият протеазен инхибитор (одобрен през 1996), за който е доказана ефикасност в проучване с клинични крайни точки. Освен това поради инхибиторните свойства на ритонавир по отношение на метаболизма, неговата употреба като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори е преобладаващото приложение на ритонавир в клиничната практика (вж. точка 4.2).

*Влияние върху електрокардиограмата*

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, плацебо и активно (moxifloxacin 400 mg един път на ден ) контролирано, кръстосано проучване при 45 здрави възрастни, с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Средната максимална разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF, получена при плацебо, е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден при стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF  $\geq 60$  msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ritonavir. Средните промени на PR-интервала, в сравнение с изходното ниво, са в границите от 11,0 ms до 24,0 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

## Резистентност

Резистентните към ритонавир изолати от HIV-1 са определени *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир основно се свързва с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Увеличаването на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71, и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир. Като цяло, тъй като се натрупват мутациите, свързани с резистентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид Кратката характеристика на продукта за други протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

## Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на ритонавир (монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери на болестната активност, като броя CD4 клетки и вирусна РНК са оценявани в няколко проучвания при пациенти с HIV-1 инфекция. Най-важни са следните проучвания:

### Употреба при възрастни

Едно контролирано клинично проучване, завършило през 1996, с ритонавир като допълнително лечение при пациенти с HIV-1 инфекция, подложени на екстензивно предварително лечение с нуклеозидни аналози и изходен брой CD4 клетки  $\leq 100$  клетки/ $\mu\text{l}$  показва намаление на смъртността и явленията, характеризиращи СПИН. Средната определена промяна спрямо изходните нива на HIV РНК за 16 седмици е  $-0,79 \log_{10}$  (максимално средно намаление:  $1,29 \log_{10}$ ) в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,01 \log_{10}$  в контролната група. Най-често употребяваните нуклеозиди в това проучване са зидовудин, ставудин, диданозин и залцитабин.

В едно проучване, завършило през 1996, при пациенти с по-малко напреднала HIV-1 инфекция (CD4 клетки 200-500 клетки/ $\mu\text{l}$ ) без предходна антиретровирусна терапия ритонавир, в комбинация със зидовудин, или като монотерапия показва намаление на вирусния товар в плазмата и увеличаване на броя CD4 клетки. Средната определена промяна в сравнение с изходните нива на HIV РНК за 48 седмици е  $-0,88 \log_{10}$  в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,66 \log_{10}$  в групата на ритонавир + зидовудин и  $-0,42 \log_{10}$  в групата на зидовудин.

Продължаването на лечението с ритонавир трябва да се оценява по вирусния товар, поради възможността за възникване на резистентност, както е описано в точка 4.1 Терапевтични показания.

### Употреба при деца

В едно отворено клинично проучване, завършило през 1998, при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ( $p = 0,03$ ) в нивата на откриваема РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ритонавир, зидовудин и ламивудин), след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003, 50 инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин деца, на възраст от 4 седмици до 2 години, получават ритонавир 350 или 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  на всеки 12 часа, съвместно прилаган с зидовудин 160  $\text{mg}/\text{m}^2$  на всеки 8 часа и ламивудин 4  $\text{mg}/\text{kg}$  на всеки 12 часа. При анализа на пациентите, желаещи да получат лечение, 72% и 36% от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ $\text{ml}$  на седмица 16 и 104, съответно. Отговорът е подобен и за двата режима на дозиране и сред пациентите по възраст. При проучване завършило през 2000г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламивудин и/или ставудин

са приемали ритонавир 350 или 450 mg/m<sup>2</sup> на всеки 12 часа, едновременно с ламивудин и ставудин. При *In intent to treat* анализа 50% и 57% от пациентите от групата на лечение съответно с 350 и 450 mg/m<sup>2</sup> са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с ≤ 400 копия/ml на седмица 48.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата абсорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози акумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата, увеличение на апарентния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. Времето за достигане на максималната концентрация (T<sub>max</sub>) остава постоянно – приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата. Бъбречният клирънс е средно по-малко от 0,1 l/h и е относително постоянен, независимо от дозата.

Фармакокинетичните параметри, наблюдавани с различните дозови режими на ритонавир самостоятелно, са показани в таблицата по-долу.

Дозови режими на ритонавир					
	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно <sup>1</sup>	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
C <sub>max</sub> (□g)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (□g)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 или 24</sub> (□g•h/mL)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 до 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Стойности, изразени като геометрични средни. Забележка: ритонавир е приеман след хранене за всички посочени режими.

### Ефекти на храната върху пероралната абсорбция:

Приемът на ритонавир с храна води до по-висока експозиция на ритонавир, в сравнение с прием на гладно.

### Разпределение:

Апарентният обем на разпределение (V<sub>B</sub>/F) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след еднократна доза 600 mg. Свързването с плазмените протеини на ритонавир в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1,0 – 100 µg/ml. Ритонавир се свързва, със сравним афинитет, и към човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG), и към човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на маркиран с <sup>14</sup>C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

### Метаболизъм:

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от изоензима CYP3A, и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидация. При човека са установени четири метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (M-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходното съединение. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на изходното съединение.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори могат да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

### Елиминиране:

Проучванията при хора с радиобелязан ритонавир показват, че излъчването на ритонавир е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от радиобелязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

Специални популации: Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или  $C_{max}$ . Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесно тегло или ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години, когато са приети 100 mg в комбинация с лопинавир или при по-високи дози в отсъствието на други протеазни инхибитори е подобно на това, наблюдавано при по-млади пациенти.

Пациенти с увредена чернодробна функция: след многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh клас A и B, 400 mg два пъти дневно), експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Пациенти с увредена бъбречна функция: фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречна недостатъчност. Все пак тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очакват промени в тоталния телесен клирънс.

Педиатрични пациенти: Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир е приблизително 1,5 to 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години, в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца под 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 450 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване са високо вариабилни и до известна степен по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир намалява с възрастта, със средни стойности от 9,0 L/h/m<sup>2</sup> при деца под 3 месечна възраст, 7,8 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 3 и 6 месечна възраст и 4,4 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 6 и 24 месечна възраст.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно дозиране при животни идентифицират главните таргетни органи – черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулна дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово специфично спонтанно заболяване. Също така не са констатирани значителни бъбречни аномалии при клиничните проучвания.

Наблюдавани са тератогенни ефекти при плъхове (ембрионален леталитет, понижено телесно тегло на плода, забавяне на вкостяването и висцерални промени, включително забавяне слизането на тестисите) най-вече при достигане на токсична доза за майката. При зайци са наблюдавани тератогенни ефекти (ембрионален леталитет, намален брой на новородените в котилото и понижено телесно тегло на плода) при достигане на токсична доза за майката.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за лимфоми при мишки, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Проучвания на дългосрочната карциногенност на ритонавир, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Norvir перорален разтвор съдържа:

алкохол,  
пречистена вода,  
макроглицерол рицинолеат,  
пропилен гликол,  
лимонена киселина, безводна,  
захарин натрий,  
ментово масло,  
ароматизатор крем карамел,  
оцветител оранжево жълто E110.

### 6.2 Несъвместимости

Norvir не трябва да се разрежда с вода.

### 6.3 Срок на годност

6 месеца

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C и да се използва в срока на годност, отбелязан на бутилката. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се избягва излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Пероралният разтвор Norvir се предлага в кехлибарени многодозови бутилки от полиетилен терефталат (PET) от 90 ml.

Norvir перорален разтвор се предлага в два вида опаковки:

- 1 бутилка от 90 ml и една 7,5 ml спринцовка за прилагане;
- 5 бутилки от 90 ml (450 ml) и пет 7,5 ml спринцовки за прилагане

Спринцовката за прилагане е градуирана от 0,8 ml до 7,5 ml.

Не всички видаове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди всяка употреба разклатете добре. Ако след разклащане, в разтвора могат да се видят частички или преципитати, пациентът трябва да вземе следващата доза и да се консултира с лекаря за нова доставка.

Спринцовката за прилагане трябва да се почисти непосредствено след употреба с топла вода и домакински сапун. При почистване непосредствено след употреба се отстраняват остатъците от лекарствения продукт. Преди употреба спринцовката **трябва** да бъде суха.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/001  
EU/1/96/016/008

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 август 1996  
Дата на последно подновяване: 26 август 2006

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg меки капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка мека капсула съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

Помощни вещества (за мека капсула):

Алкохол (12% w/w)

Макроголглицеролов рицинолеат.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Мека капсула

Капсулата е бяла с отпечатани върху нея с черно мастило "Abbott A" и кода "DS100".

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ритонавир е показан за приложение в комбинация с други антиретровирусни средства за лечението на пациенти, инфектирани с HIV-1 (възрастни и деца на и над 2 години).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Ритонавир трябва да се прилага от лекар с опит в лечението с HIV инфекция.

Меките капсули Norvir се прилага перорално и за предпочитане трябва да се приемат с храна.

*Ритонавир дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори трябва да се има предвид Кратката характеристика на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

*Употреба при възрастни:*

Ампренавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Лопинавир съвместно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg

Саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, които са приемали анти ретровирусна терапия (АРТ) . Лечението се започва със саквинавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в продължение на първите 7 дни, а след това саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, при нелекувани пациенти с АРТ.

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно (типранавир заедно с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти).

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте КХП на дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно, при пациенти които са приемали АРТ. Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

*Педиатрична употреба:* Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозиране се отнесете към продуктовата информация на други протеазни инхибитори одобрени за съвместно приложение с ритонавир. Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

*Бъбречно увреждане:* Ритонавир може да бъде подходящ за предпазлива употреба като фармакокинетичен енхансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага едновременно, тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете към Кратката характеристика на продукта (КХП) на прилагания едновременно протеазен инхибитор.

*Чернодробно увреждане:* Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен енхансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на едновременно използваните протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва съвместно. При тази популация пациенти за специфични препоръки при дозиране трябва да се преглежда КХП на съвместно прилагания протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство*

*Употреба при възрастни:* Препоръчаната доза на Norvir меки капсули е 600 mg (6 капсули) два пъти дневно перорално.

Постепенното увеличаване на дозата на ритонавир в началото на лечението може да спомогне за подобряване на поносимостта. Лечението трябва да започне с 300 mg (3 капсули) два пъти дневно за период от три дни и да се повишава с по 100 mg (1 капсула) два пъти дневно, до достигане на 600 mg два пъти дневно за интервал, не по-дълъг от 14 дни. Пациентите не трябва да остават на 300 mg два пъти дневно повече от 3 дни.

*Употреба при деца (на и над 2-годишна възраст):* препоръчаната доза на Norvir при деца е  $350 \text{ mg/m}^2$  през устата два пъти дневно и не трябва да надхвърля 600 mg два пъти дневно. Norvir трябва да се започва в дозировка  $250 \text{ mg/m}^2$  и да се увеличава на 2- до 3-дневни интервали с по  $50 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно (моля, отнесете се към Кратката характеристика на продукта на Norvir 80 mg/ml перорален разтвор).

За по-големи деца може да е подходящо, като поддържаща доза, меките капсули да заменят пероралния разтвор.

Преминаване от дозиране с перорален разтвор към меки капсули при деца

Доза на пероралния разтвор	Доза на капсулите
175 mg (2,2 ml) два пъти дневно	200 mg сутрин и 200 mg вечер
350 mg (4,4 ml) два пъти дневно	400 mg сутрин и 300 mg вечер
437,5 mg (5,5 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 400 mg вечер
525 mg (6,6 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 500 mg вечер

Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

*Бъбречно увреждане:* понастоящем няма специфични данни за тази популация пациенти и затова не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, следователно при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намение на общия телесен клирънс. Тъй като ритонавир е свързан с плазмените протеините в голяма степен, малко вероятно е той да бъде отстранен в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

*Чернодробно увреждане:* ритонавир се метаболизира и елиминира главно от черния дроб. Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

*Пациенти в старческа възраст:* Фармакокинетичните данни са показали, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. ( вж точка 5.2. )

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Когато ритонавир се използва за фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори, трябва да се имат предвид противопоказанията в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Ритонавир не трябва да се прилага като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6-медираните биотрансформации. Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир, и освен когато не се известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на едновременно приложения лекарствен продукт, което води до повишена експозиция на едновременно приложения лекарствен продукт и риск от клинично значими нежелани ефекти.

Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата. За някои лекарствени продукти, противопоказанията могат да бъдат по-значими, когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство отколкото, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер (напр. рифабутин и вориконазол):

Лекарствен продукт Клас	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
Повишени или понижени нива на съвместно приложения лекарствен продукт		
$\alpha_1$ -адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации нанорпетидин, пироксикам, пропоксифен. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения, или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин. Във връзка с това, повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антибиотик	Фузидинова кисилена	Повишени плазмени концентрации на фузидинова киселина и ритонавир.
Антимикотици	Вориконазол	Едновременната употреба на ритонавир (400 mg два пъти дневно и повече) и вориконазол е противопоказана поради намаление на плазмените концентрации на вориконазол и възможна загуба на ефект (вж. точка 4.5)

Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.
Антимикобактериални	Рифабутин	Едновременната употреба на ритонавир дозиран като антиретровирусно средство (600 mg два пъти дневно) и рифабутин поради повишение на серумните концентрации на рифабутин и риска от нежелани реакции, включително увеит (вж. точка 4.4). Препоръките за приложение на ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер с рифабутин са посочени в точка 4.5
Антипсихотици/ Невролептици	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това, повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.

НМГ Со-А редуказни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава възможността за свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. Точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното прилагане на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам. Във връзка с това, повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (Предупреждение за парентералната употреба на мидазолама вж. точка 4.5).
<b>Понижено ниво на лекарствения продукт ритонавир</b>		
Билкови продукти	жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ритонавир не води до излекване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получащи ритонавир или друга антиретровирусна терапия могат да продължат да развиват орортоностични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че няма доказателства настоящата антиретровирусна терапия да профилактира риска от предаване на HIV на други хора по кръвен път или чрез сексуален контакт. Трябва да продължи употребата на подходящи предпазни средства.

Когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид Кратката характеристика на продукта за съответния протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер*

*Пациенти с хронична диария или малабсорбция:* ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

*Хемофилия:* има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на въздействие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

*Захарен диабет и хипергликемия:* при пациенти, приемащи протеазни инхибитори се съобщават новооткрит захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. В някои от тези случаи хипергликемията е тежка, а в някои случаи се асоциира с кетоацидоза. Много от пациентите имат смесена патология, като при някои от тях се налага лечение с лекарствени продукти, които се свързват с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

*Липодистрофия:* при пациенти с HIV комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия). Трайните последствия от тези събития понастоящем не са известни. Познанията за механизма са непълни. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори, и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва, както с някои индивидуални фактори като напреднала възраст, така и с фактори, свързани с приема на лекарствения продукт, като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и съпроводените с това метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мастната тъкан. Внимание трябва да се обръща на измерването на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Липидните нарушения трябва да се контролират с подходящи клинични средства (вж. точка 4.8).

*Панкреатит:* трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, които

проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с Norvir трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

*Синдром на имунно реактивиране:* при пациенти инфектирани с HIV, с тежък имунен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението

*Чернодробно заболяване:* Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. За пациентите със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, вижте точка 4.2. Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

*Бъбречно заболяване:* Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете до Кратката характеристика на продукта (КХП) на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Вижте също точка 4.2.

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил fumarat (вж. точка 4.8).

Пероралният разтвор ритонавир съдържа макроглицеролов рицинолеат, който може да предизвика стомашно разстройство и диария

*Остеонекроза:* Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарственият продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg за максималната доза от 600 mg.

*Удължаване на PR-интервала:* Доказано е, че ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои пациенти. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атровентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и съществуващи абнормни изменения в



проводната системата или при пациенти приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR-интервала (каквито са верапамил или атазанавир). Norvir трябва да се прила с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

#### *Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство

Когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали долната информация е приложима трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

*PDE5 инхибитори:* при назначаването на силденафил, тадалафил или варденафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир трябва да се подхожда с особено внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до асоциирани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е противопоказан при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3)

*HMG-CoA редуктазни инхибитори:* HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от CYP3A по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир със симвастатин или ловастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва едновременно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от CYP3A, също трябва внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозите. Докато елиминирането на росувастатин не зависи от CYP3A, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

*Дигоксин:* Особено внимание се изисква, при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалееят с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по-постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

*Етинил естадиол:* когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва едновременно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени маточния профил на кървене.

*Глюкокортикоиди:* Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от СYP3A4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адrenalна супресия (вж. точка 4.5).

*Тразодон:* Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на СYP3A4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с еднократна доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

*Ривароксабан:* Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Профилите на взаимодействия на HIV-протеазни инхибитори, прилагани едновременно с ниска доза ритонавир са зависими от съответния протеазен инхибитор, прилаган съвместно. За описание на механизмите и възможните механизми, способстващи за профила на взаимодействия на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, също прегледайте Кратката характеристика на продукта за съответния подсилван протеазен инхибитор.

*Саквинавир:* Не трябва да се използват дози ритонавир по-високи от 100mg два пъти дневно. По-високи дози ритонавир показват, че са свързани с повишена честота на нежелани реакции. Едновременната употреба на саквинавир и ритонавир води до тежки нежелани реакции, главно диабетна кетоацидоза и чернодробни нарушения, особено при пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване.

Саквинавир/ритонавир не трябва да се употребява едновременно с рифампицин, поради повишен риск от тежка хепатотоксичност (изразява се с повишаване на чернодробните трансамини) ако трите продукта се приложат едновременно (виж раздел 4.5).

*Типранавир:* Едновременната употреба с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с фатален изход. Препоръчителна е допълнителна бдителност при пациенти със съпътстваща инфекция с хроничен хепатит В или С, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се прилагат, тъй като могат да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

*Фозампренавир:* Не е оценявана клинично съвместната употреба на фозампренавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

*Атазанавир:* Не е оценявана клинично съвместната употреба на атазанавир с ритонавир при дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата от ритонавир до 200mg един път дневно. В този случай е оправдано, провеждането на пряко клинично наблюдение е наложително. За повече информация вижте Кратката характеристика на Reyataz.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство*

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното прилагане на Norvir и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (напр. алпразолам), инхибиторните ефекти на ритонавир върху CYP3A4 могат да намалее с времето. Ритонавир има голям афинитет също към Р-пликопротеина и може да инхибира този транспортър. Инхибиращият ефект на ритонавир (с или без друг протеазен инхибитор) върху Р-gp активността може да намалее с времето (напр. дигоксин и фексофенадин- вж. по-долната таблица „Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти”). Ритонавир може да индуцира глюкоронидацията и оксидацията от CYP1A2, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия, при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер също се съдържа в Кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания протеазен инхибитор.

*Лекарствени продукти повлияващи нивата на ритонавир*

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни при едновременна употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на метаболизиращите лекарствения продукт ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече получава жълт кантарион, спрете жълтия кантарион и ако е възможно проверете нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. делавирдин, ефавиренц, фенитоин и рифампицин). Тези взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

*Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир*

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти.

**Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с Протеазни инхибитори**

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Ампренавир	600 q12h	100 q12h	Ампренавир <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 пъти

	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 600 mg ампренавир два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Norvir перорален разтвор не трябва да се използва при деца едновременно с ампренавир перорален разтвор, поради риск от токсичност свързана с помощните вещества на двете форми. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Agenerase.				
Атазанавир	300 q24h	100 q24h	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 пъти
			Атазанавир <sup>1</sup>	↑ 2 пъти	↑ 3-7 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Reyataz.				
Дарунавир	600, еднократно	100 q12h	Darunavir	↑ 14 пъти	
	Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на СУР3А. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Prezista.				
Фозампренавир	700 q12h	100 q12h	Ампренавир	↑ 2.4 пъти	↑ 11 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на СУР3А4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Telzir.				
Индинавир	800 q12h	100 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	400 q12h	400 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↔	↑ 4 пъти
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание, в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиаза.				
Нелфинавир	1250 q12h	100 q12h	Нелфинавир	↑ 20до39%	НО
	750, еднократно	500 q12h	Нелфинавир	↑ 152%	НО
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване.				
Саквинавир	1000 q12h	100 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 15-пъти	↑ 5-пъти
			Ритонавир	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 17-пъти	НО
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СУР3А4 инхибиране. Саквинавир трябва да се дава само в комбинация с ритонавир. Ритонавир 100 mg два пъти дневно със саквинавир 1000 mg два пъти дневно дават за 24 часа системна експозиция на саквинавир подобна на или по-висока от тази, постигана с саквинавир 1200 mg три пъти дневно, без ритонавир.				

	<p>В клинично проучване на здрави доброволци за взаимодействието на рифампицин 600 mg веднъж дневно и саквинавир 1000 mg с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се отбелязва тежка хепатоцелуларна токсичност с повишаване на трансаминазите &lt; 20 над нормалните стойности след един до пет дена от началото на комбинираната терапия. Поради повишен риск от тежка хепатотоксичност, саквинавир/ритонавир не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин.</p> <p>За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Invirase или Fortovase.</p>				
Типранавир	500 q12h	200 q12h	Типранавир	↑ 11 пъти	↑ 29 пъти
			Ритонавир	↓ 40%	НО
	<p>Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СУРЗА инхибиране. Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на инхибиране на СУРЗА. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Aptivus.</p>				
	<p>НО: Неопределен.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 400 mg атазанавир веднъж дневно самостоятелно.</li> <li>2. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 1200 mg ампренавир два пъти дневно самостоятелно.</li> <li>3. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.</li> <li>4. Въз основа на крътосано проучване сравнение с 600 mg саквинавир три пъти дневно самостоятелно.</li> </ol>				

#### Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Диданозин	200 q12h	600 q12h 2 h по-късно	Диданозин	↓ 13%	↔
	Тъй като ритонавир се препоръчва да се приема по време на хранене, а диданозин трябва да се взема на гладно, дозирането трябва да бъде разделено от 2,5 h. Не е необходима промяна на дозата.				
Делавирдин	400 q8h	600 q12h	Делавирдин <sup>1</sup>	↔	↔
			Ритонавир	↑ 50%	↑ 75%
	Въз основа на сравняване на исторически данни не изглежда фармакокинетиката на делавирдин да се влияе от ритонавир. Може да се има предвид намаляване на дозата ритонавир, когато бъде използван в комбинация с делавирдин.				
Ефавиренц	600 q24h	500 q12h	Ефавиренц	↑ 21%	
			Ритонавир	↑ 17%	
	Наблюдавана е повишена честота на нежелани реакции (напр. замаяност, гадене, парестезии) и лабораторни отклонения (повишени чернодробни ензими), когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство.				
	100 q12h	100 q12h	Маравирук	↑161%	↑28%
Маравирук	Ритонавир увеличава серумните нива на маравирук вследствие на инхибиране на СУРЗА. За повишаване на експозицията на маравирук може да бъде прилаган с				

	ритонавир. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Celsentri.				
Невирапин	200 q12h	600 q12h	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Едновременното приложение на ритонавир с невирапин не води до клинично значими промени във фармакокинетиката нито на невирапин, нито на ритонавир.				
Ралтегравир	400 единична	100 q12h	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
	Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до малко понижаване в нивата на ралтегравир.				
Зидовудин	200 q8h	300 q6h	Зидовудин	↓ 25%	НО
	Ритонавир може да индуцира глюкуронидацията на зидовудин, което води до леко намалени нива на зидовудин. Не са необходими промени в дозата.				
	НО: Неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи.				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
<b>Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист</b>				
Алфузозин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
<b>Амфетаминови производни</b>				
Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			
<b>Аналгетици</b>				
Бупренорфин	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
<b>Глюкуронидни метаболити</b>			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени в популация с развита толерантност към опиати. Следователно, може да не се окаже необходимо коригирането на дозата на бупренорфина или на ритонавира, когато двете се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа Кратката характеристика на лекарствения продукт за едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Пироксикам, пропоксифен	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на петидин, пироксикам и пропоксифен и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (включително респираторна депресия) при едновременно приложение на фентанил с ритонавир.			
Метадон <sup>1</sup>	5, еднократна доза	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронидацията може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронидацията от съвместно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиаритмици</b>				
Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон и хинидин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Дигоксин	0,5 еднократна IV доза	300 q12h, 3 дни	↑ 86%	НО
	0,4 еднократна перорална доза	200 q12h, 13 дни	↑ 22%	↔
	Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медирането от Р-гликопротеин преминаване на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир могат да намалят с времето, тъй като се проявява индуциране (вж. точка 4.4).			
<b>Антиастматици</b>				
Теофилин <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
	Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.			
<b>Противоракови средства</b>				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Дасатиниб, нилотиниб, винкрестин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно прилагане с ритонавир, в резултат на което вероятността за увеличаване на честотата на нежелани реакции нараства.			
<b>Антикоагуланти</b>				
Ривароксабан	10, единична доза	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Варфарин S- Варфарин R- Варфарин	5, единична доза	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин могат да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследват антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиконвулсанти</b>				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронидацията, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			
<b>Антидепресанти</b>				



<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на дезипрамин, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100 еднократна перорална доза	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C <sub>max</sub> на 2-хидрокси метаболита се намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, еднократна доза	200 q12h	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременното приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага едновременно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
<b>Анти-подагра лечение</b>				
Колхицин	При едновременното приложение с ритонавир се очаква повишение на концентрацията на колхицин.			
<b>Антихистамини</b>				
Астемизол, терфенадин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фексофенадин	Ритонавир може да измени медираното от Р-гликопротеин преминаване на фексофенадин, когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин могат да намалееят с времето тъй като се проявява индуциране.			
Лоратадин	Ритонавир, дозиран като като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Противоинфекционни средства</b>				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Фузидинова киселина	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на двете вещества: фузидинова киселина и ритонавир е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Рифабутин <sup>1</sup> Метаболит 25- <i>O</i> -дезацетил рифабутин	150 дневно	500 q12h,	↑ 4-пъти ↑ 38-пъти	↑ 2,5-пъти ↑ 16-пъти
	Поради голямо повишение на AUC на рифабутин, едновременната употреба на рифабутин с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е <b>противопоказана</b> (вж. точка 4.3). Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта за протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.			
Рифампицин	Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничените данни сочат, че когато високи дози от ритонавир (600 mg двукратно дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицина (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавира при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.			
Вориконазол	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Едновременното приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство и вориконазол е <b>противопоказано</b> поради намаляване на концентрациите на вориконазол (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.			
Атоваквон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство индуцира глюкоронидацията и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атоваквон. Когато атоваквон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтични ефекти .			
Кларитромицин Метаболит 14-ОН кларитромицин	500 q12h,	200 q8h	↑ 77% ↓ 100%	↑ 31% ↓ 99%

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата трябва да се намали със 75%.			
Еритромицин, итраконазол	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол. Когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Кетоконазол	200 дневно	500 q12h	↑ 3,4-пъти	↑ 55%
	Ритонавир, инхибира CYP3A-медиацията метаболитизъм на кетоконазол. Поради повишена честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции, трябва да се има предвид намаляване на дозата кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
Сулфаметоксазол/Триметоприм <sup>2</sup>	800/160, еднократна доза	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	При едновременно лечение с ритонавир не се налага промяна на дозата на сулфаметоксазол/триметоприм.			
<b>Антипсихотици/Невролептици</b>				
Клозапин, пимозид	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клозапин или пимозид и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
Халоперидол, рисперидон, тиоридазин	Ритонавир, дозиран като като антиретровирусно средство е възможно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рисперидон и тиоридазин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.3).			
<b>β<sub>2</sub> – агонисти (дългодействащи)</b>				
Салметрол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметрол. Следователно едновременната употреба не се препоръчва.			
<b>Калциеви антагонисти</b>				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Ендотелинови антагонисти</b>				
Босентан	Едновременното приложение на босентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C <sub>max</sub> ) в стационарно състояние и площта под кривата (AUC)			
<b>Ерготаминови производни</b>				
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</b>				
Цизаприд	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>HMG Co-A редуктазни инхибитори</b>				
Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от СУР3А метаболизма, като ловастатин и симвастатин, се очаква да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3). Аторвастатин е по-малко зависим от СУР3А метаболизма. Докато елиминирането на росувастатин зависи от СУР3А и нарастването на експозицията на росувастатин е отбелязана с съвместното прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е неясен, но може би се дължи на инхибиране при пренасянето. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антивирусно средство трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от СУР3А и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се препоръчват правастатин или флувастатин.			
<b>Хормонални контрацептиви</b>				
Етинил естрадиол	50 µg еднократна доза	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	Поради редукция на концентрациите на етинил естрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при съвместна употреба с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавир да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол-съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).			
<b>Имуносупресори</b>				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин ,такролимусили еверолимус . Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Фосфодиестеразни инхибитори</b>				
Силденафил	100, еднократна доза	500 q12h	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти
	Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Съвместната употреба на силденафил с ритонавир е <b>противопоказана</b> при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).			
Тадалафил	20, еднократна доза	200 q12h	↑ 124%	↔
	Едновременната употреба на тадалафил при лечение на еректилната дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4). Едновременната употреба на тадалафил с ритонавир, при пациенти с пулмонарна артериална хипертезия озиран като антиретровирусно средство или като вижте КХП или информацията за пациента за тадалафил.			
Варденафил	5, еднократна доза	600 q12h	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти
	Едновременната употреба на варденафил с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 2,5 mg за 72 часа, със засилено проследяване за нежелани реакции (вж. точка 4.4).			
<b>Седативи/хипнотици</b>				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален и парентерален мидазолам и триазолам	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам, и триазолам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3) Мидазоламът основно се метаболизира от CYP3A4. Едновременната му употреба с Norvir може да причини голямо увеличаване в концентрацията на бензодиазепин. Няма проведени изследвания върху лекарственото взаимодействие на Norvir с бензодиазепини. Въз основа на данни за другите CYP3A4 инхибитори, плазмените концентрации на мидазолама се очакват да бъдат значително по-високи когато мидазолама се дава перорално. По тази причина, Norvir не трябва да се приема едновременно с перорален мидазолам (вж. раздел 4.3), където с повишено внимание и като предупреждение е посочено за едновременната употреба на Norvir с парентерален мидазолам. Данни от едновременното приложение на парантерален мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолама. В случай, че Norvir се взема едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да бъде направено в интензивни отделения или подобни места, които да осигурят пряк клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случа на дихателна затруднения и/или продължителна седатция. Определянето на дозата на мидазолама трябва да бъде направено особено ако повече от една доза мидазолам е приета. .			
Триазолам	0,125 еднократна доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑ 87%
	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на триазолам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
Петидин Метаболит Норпетидин	50 перорална еднократна доза	500 q12h	↓ 62% ↑ 47%	↓ 59% ↑ 87%
	Употребата на петидин и ритонавир е <b>противопоказана</b> поради повишените концентрации на метаболита, норпетидин, който има и аналгетична, и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин могат да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.			
Алпразолам	1, еднократна доза	200 q12h, 2 дни	↑2,5 пъти	↔
		500 q12h, 10 дни	↓ 12%	↓ 16%

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	След започване на ритонавир се инхибира метболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10 дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Сънотворни</b>				
Золпидем	5	200, 4 дози	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
<b>Прекратяване на тютюно пушенето</b>				
Бупропион	150	100 q12h	↓22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓66%	↓62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното прилагане на бупропион с многократни дози ритонавир се очаква понижаване нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано е, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчаната доза бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие при краткосрочното прилагане на ниски дози ритонавир (200mg два пъти дневно за два дни), което предполага, че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно прилагане с ритонавир.			
<b>Стероиди</b>				
Флутиказон пропионат воден назален спрей	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350-пъти	↑ ~25-пъти
	При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен, или интраназален флутиказон пропионат са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адrenalна супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолони нива са понижени 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизирани от CYP3A, напр. будезонид. Следователно не се препоръчва едновременно приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енансер, и тези глюкокортикоиди, освен			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това може да е необходимо, в случай на спиране на глюкокортикоиди, прогресивно намаляване на дозата за продължителен период.			
Дексаметазон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Преднизон	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	Когато преднизон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти. AUC на метаболита преднизолон се повишават, съответно, с 37 и 28%, след 4 и 14 дни ритонавир.			
	НО: неопределено Въз основа на сравнение на паралелни групи Сулфаметоксазол е прилаган съвместно с триметоприм.			

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазадон са съобщавани сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект, поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани едновременно, трябва да се има предвид.

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

Инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти: инхибиторите на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (напр. омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно приеманите протеазни инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид кратката характеристика на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир



като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Ограничен брой бременни жени (> 800) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; много малък брой (< 300) са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно за действия на ритонавир използван в комбинирана терапия и не в терапевтични дози ритонавир, а в ниски дози като фармакокинетичен модулатор за други протеазни инхибитори. Тези ограничени данни показват, че не се наблюдава увеличаване честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Употребата на Norvir по време на бременност е оправдано само ако ползата надвишава риска по отношение на плода.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с орални контрацептиви (ОСs). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в човешката кърма. Екскрецията в кърмата не е измервана в проучвания при животни, но едно проучване у плъхове показва някои ефекти върху развитието на поколението по време на кърмене, които са съответни на екскрецията на ритонавир в кърмата при този животински вид. Инфектираните с HIV жени, при никакви обстоятелства, не трябва да кърмят, за да се избегне предаването на HIV.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като сънливост и замаяност са сред известните нежелани ефекти, това трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер са зависими от съответния съвместно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции, отнесете се към КХП на съответния съвместно прилаган протеазен инхибитор.

*Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

*Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти.*

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства са били гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (горна и долна), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

Съобщени са следните нежелани реакции, с умерен до тежък интензитет, с възможна до вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота, нежеланите ефекти са представени в последователност с намаляваща тежест: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията отбелязани като такива с неизвестна честота са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

**Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти**

Системно-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечести	повишени неутрофили
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и едем на лицето
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, придобита липодистрофия, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия
	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост, нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (горна и долна), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия
	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит (включително повишени AST,

		ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Чести Редки	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен) Акне Stevens Johnson syndrome Токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Чести	Артралгия и болки в гърба, Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена CRP
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Чести	Треска, загуба на тегло
Изследвания	Чести	Повишена амилаза, намалени свободен и общ тироксин
	Нечести	Повишена глюкоза, повишен магнезий, повишена алкална фосфатаза

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти се проявяват повече от пет пъти покачване над нормата на чернодробните трансминази, клинично проявен хепатит и жълтеница.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесна мастна тъкани (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натруване на мазнини дорзо-цервикално (бизонска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с метаболитни нарушения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции

Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време за проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван летален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване могат да са с риск от повишение на триглицеридите и панкреатит (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

## 4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност, с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Специфичен антидот за предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир вероятно не би могъл да бъде отстранен в значима степен с диализни методи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусен лекарствен продукт за системна употреба, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на CYP3A- медиацията на метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор като цяло се постига с дози ритонавир от 100 mg дневно до 200 mg два пъти дневно, и е зависимо от едновременно прилагания протеазен инхибитор. За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор, вижте точка 4.5. и се отнесете към Кратката характеристика на продукта за съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

*Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

Ритонавир е първият протеазен инхибитор (одобрен през 1996), за който е доказана ефикасност в проучване с клинични крайни точки. Освен това поради инхибиторните свойства на ритонавир по отношение на метаболизма, неговата употреба като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори е преобладаващото приложение на ритонавир в клиничната практика (вж. точка 4.2).

#### Влияние върху електрокардиограмата

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, плацебо и активно (moxifloxacin 400 mg един път на ден ) контролирано, кръстосано проучване при 45 здрави възрастни, с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Средната максимална разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF, получена при плацебо, е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден при стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF  $\geq 60$  msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ritonavir. Средните промени на PR-интервала, в сравнение с изходното ниво, са в границите от 11,0 ms до 24,0 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

#### Резистентност

Резистентните към ритонавир изолати от HIV-1 са определени *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир основно се свързва с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Увеличаването на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71, и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир. Като цяло, тъй като се натрупват мутациите, свързани с резистентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид Кратката характеристика на продукта за други протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни, за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

#### Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на ритонавир (монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери на болестната активност като броя CD4 клетки и вирусна РНК са оценявани в няколко проучвания при пациенти с HIV-1 инфекция. Най-важни са следните проучвания:

#### Употреба при възрастни

Едно контролирано клинично проучване, завършило през 1996, с ритонавир като допълнително лечение при пациенти с HIV-1 инфекция, подложени на екстензивно предварително лечение с нуклеозидни аналози и изходен брой CD4 клетки  $\leq 100$  клетки/ $\mu$ l показва намаление на смъртността и явленията, характеризиращи СПИН. Средната определена промяна спрямо изходните нива на HIV РНК за 16 седмици е  $-0,79 \log_{10}$  (максимално средно намаление:  $1,29 \log_{10}$ ) в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,01 \log_{10}$  в контролната група. Най-често употребяваните нуклеозиди в това проучване са зидовудин, ставудин, диданозин и залцитабин.

В едно проучване, завършило през 1996, при пациенти с по-малко напреднала HIV-1 инфекция (CD4 клетки 200-500 клетки/ $\mu$ l) без предходна антиретровирусна терапия ритонавир, в

комбинация със зидовудин, или като монотерапия показва намаление на вирусния товар в плазмата и увеличаване на броя CD4 клетки. Средната определена промяна в сравнение с изходните нива на HIV РНК за 48 седмици е  $-0,88 \log_{10}$  в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,66 \log_{10}$  в групата на ритонавир + зидовудин и  $-0,42 \log_{10}$  в групата на зидовудин.

Продължаването на лечението с ритонавир трябва да се оценява по вирусния товар, поради възможността за възникване на резистентност, както е описано в точка 4.1 Терапевтични показания.

### Употреба при деца

В едно отворено клинично проучване, завършило през 1998, при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ( $p = 0.03$ ) в нивата на откриваема РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ритонавир, зидовудин и ламивудин), след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003, 50 инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин деца, на възраст от 4 седмици до 2 години, получават ритонавир  $350$  или  $450 \text{ mg/m}^2$  на всеки 12 часа, съвместно прилаган с зидовудин  $160 \text{ mg/m}^2$  на всеки 8 часа и ламивудин  $4 \text{ mg/kg}$  на всеки 12 часа. При анализа на пациентите, желаещи да получат лечение,  $72\%$  и  $36\%$  от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ml на седмица 16 и 104, съответно. Отговорът е подобен и за двата режима на дозиране и сред пациентите по възраст.

При проучване завършило през 2000г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламвудин и/или ставудин са приемали ритонавир  $350$  или  $450 \text{ mg/m}^2$  на всеки 12 часа, едновременно с ламивудин и ставудин. При *In intent to treat* анализа  $50\%$  и  $57\%$  от пациентите от групата на лечение съответно с  $350$  и  $450 \text{ mg/m}^2$  са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ml на седмица 48.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция:

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата абсорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози акумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата, увеличение на апарентния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. Времето за достигане на максималната концентрация ( $T_{\max}$ ) остава постоянно – приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата. Бъбречният клирънс е средно по-малко от  $0,1 \text{ l/h}$  и е относително постоянен, независимо от дозата.

Фармакокинетичните параметри, наблюдавани с различните дозови режими на ритонавир самостоятелно, са показани в таблицата по-долу.

Дозови режими на ритонавир					
	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно <sup>1</sup>	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
C <sub>max</sub> (□g/l)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (□g/l)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 или 24</sub> (□g•h/mL)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 до 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Стойности, изразени като геометрични средни. Забележка: ритонавир е приеман след хранене за всички посочени режими.

#### Ефекти на храната върху пероралната абсорбция:

Приемът на ритонавир с храна води до по-висока експозиция на ритонавир, в сравнение с прием на гладно.

#### Разпределение:

Апаратният обем на разпределение (V<sub>B</sub>/F) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след еднократна доза 600 mg. Свързването с плазмените протеини на ритонавир в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1.0 – 100 µg/ml. Ритонавир се свързва, със сравним афинитет, и към човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG), и към човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на маркиран с <sup>14</sup>C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

#### Метаболизъм:

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от изоензима CYP3A, и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидация. При човека са установени четири метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (M-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходното съединение. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на изходното съединение.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори могат да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### Елиминиране:

Проучванията при хора с радиобелязан ритонавир показват, че излъчването на ритонавир е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от радиобелязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

Специални популации: Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или C<sub>max</sub>. Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесно тегло или ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в

плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години, когато са приети 100 mg в комбинация с лопинавир или при по-високи дози в отсъствието на други протеазни инхибитори е подобно на това, наблюдавано при по-млади пациенти.

Пациенти с увредена чернодробна функция: след многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh клас А и В, 400 mg два пъти дневно), експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Пациенти с увредена бъбречна функция: фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречна недостатъчност. Все пак тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очакват промени в тоталния телесен клирънс.

#### Педиатрични пациенти:

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир е приблизително 1,5 to 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години, в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца под 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 450 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване са високо вариабилни и до известна степен по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир намалява с възрастта, със средни стойности от 9,0 L/h/m<sup>2</sup> при деца под 3 месечна възраст, 7,8 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 3 и 6 месечна възраст и 4,4 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 6 и 24 месечна възраст.

## **5.2 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за токсичност при многократно дозиране при животни идентифицират главните таргетни органи – черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулната дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово специфично спонтанно заболяване. Също така не са констатирани значителни бъбречни аномалии при клиничните проучвания.

Наблюдавани са тератогенни ефекти при плъхове (ембрионален леталитет, понижено телесно фетално тегло, забавяне на вкостяването и висцерални промени, включително забавяне слизането на семенника) най-вече при достигане на токсична доза за майката. При зайци са наблюдавани тератогенни ефекти (ембрионален леталитет, понижени размери на котилото и понижено телесно фетално тегло) при достигане на токсична доза за майката.



Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за лимфоми при мишки, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Проучвания на дългосрочната карциногенност на ритонавир, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

алкохол,  
хидрокситолуен бутилат (Е321),  
олеинова киселина,  
макроглицерол рицинолеат.

#### Обвивка на капсулата:

желатин,  
“специален сорбитол” (т.е. сорбитол, сорбитолови анхидриди и манитол),  
глицерин,  
титанов диоксид (бял цвят),  
средноверижни триглицериди,  
лецитин,  
черно мастило съдържащо: пропилен гликол, черен железен оксид, поливинил ацетат фталат,  
полиетилен гликол 400 и амониев хидроксид.

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхраняват в хладилник (2°C - 8°C), докато се раздадат на пациента. От пациента не се изисква поставянето в хладилник, ако ще бъдат използвани в рамките на 30 дни и съхранявани под 25°C.

Да се избягва замразяване и излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена.

### **6.5 Данни за опаковката**

Norvir меки капсули се доставят в бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова капачка, съдържащи 84 капсули. Norvir меки капсули се предлага в два вида опаковки:

- 1 бутилка от 84 капсули (84 капсули)
- 4 бутилки от 84 капсули (336 капсули)

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 август 1996  
Дата на последно подновяване: 26 август 2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир (ritonavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Бели, овални, с вдлъбнато релефно означение [лого на Abbott] и "NK".

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ритонавир е показан за приложение в комбинация с други антиретровирусни средства за лечението на пациенти, инфектирани с HIV-1 (възрастни и деца на и над 2 години).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Ритонавир трябва да се прилага от лекар с опит в лечението с HIV инфекция.

Филмираните таблетки Norvir се прилага перорално и трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

Филмираните таблетки Norvir трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.

*Ритонавир дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Когато ритонавир се прилага като фармакокинетичен енхансер заедно с други протеазни инхибитори трябва да се има предвид Кратката характеристика на съответния протеазен инхибитор.

Следните HIV-1 протеазни инхибитори са одобрени за употреба с ритонавир като фармакокинетичен енхансер в посочените дози.

*Употреба при възрастни:*

Ампренавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Лопинавир съвместно с ритонавир (лопинавир/ритонавир) 400 mg/100 mg или 800 mg/200 mg

Саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно

Саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, които са приемали анти ретровирусна терапия (АРТ) . Лечението се започва със саквинавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно в продължение на първите 7 дни, а след това саквинавир 1000 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно, при нелекувани пациенти с АРТ.

Типранавир 500 mg два пъти дневно с ритонавир 200 mg два пъти дневно (типранавир заедно с ритонавир не трябва да се използва при нелекувани пациенти).

Дарунавир 600 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно при пациенти, вече лекувани с антиретровирусни средства.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно може да се използва при пациенти, при които е прилагана АРТ. Вижте КХП на дарунавир за по-нататъшна информация за дозиране веднъж дневно, при пациенти които са приемали АРТ.

Дарунавир 800 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти, които преди това не са лекувани с антиретровирусни средства.

*Педиатрична употреба:* Ритонавир се препоръчва за деца на и над 2 години. За допълнителни препоръки за дозиране се отнесете към продуктовата информация на други протеазни инхибитори одобрени за съвместно приложение с ритонавир. Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

*Бъбречно увреждане:* Ритонавир може да бъде подходящ за предпазлива употреба като фармакокинетичен ехансер при пациенти с бъбречна недостатъчност, в зависимост от специфичния протеазен инхибитор, с който се прилага едновременно, тъй като ритонавир основно се метаболизира в черния дроб. Освен това, тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете към Кратката характеристика на продукта (КХП) на прилагания едновременно протеазен инхибитор.

*Чернодробно увреждане:* Ритонавир не трябва да се дава като фармакокинетичен ехансер при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване (вж. точка 4.3). При липсата на фармакокинетични проучвания при пациенти със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, използването на ритонавир като фармакокинетичен ехансер трябва да става с внимание, тъй като може да настъпи повишаване на нивата на едновременно използваните протеазни инхибитори. При пациенти с чернодробна недостатъчност специфичните препоръки за употреба на ритонавир като фармакокинетичен ехансер зависят от протеазния инхибитор, с който ще се използва съвместно. При тази популация пациенти за специфични препоръки при дозиране трябва да се преглежда КХП на съвместно прилагания протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство*

*Употреба при възрастни:* Препоръчаната доза на Norvir филмирани таблетки е 600 mg (6 таблетки) два пъти дневно (общо 1 200 mg дневно), през устата.

Постепенното увеличаване на дозата на ритонавир в началото на лечението може да спомогне за подобряване на поносимостта. Лечението трябва да започне с 300 mg (3 таблетки) два пъти дневно за период от три дни и да се повишава с по 100 mg (1 таблетка) два пъти дневно, до достигане на 600 mg два пъти дневно за интервал, не по-дълъг от 14 дни. Пациентите не трябва да остават на 300 mg два пъти дневно повече от 3 дни.

*Употреба при деца (на и над 2-годишна възраст):* препоръчаната доза на Norvir при деца е  $350 \text{ mg/m}^2$  през устата два пъти дневно и не трябва да надхвърля 600 mg два пъти дневно. Norvir трябва да се започва в дозировка  $250 \text{ mg/m}^2$  и да се увеличава на 2- до 3-дневни интервали с по  $50 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно (моля, отнесете се към Кратката характеристика на продукта на Norvir 80 mg/ml перорален разтвор).

За по-големи деца може да е подходящо, като поддържаща доза, филмираните таблетки да заменят пероралния разтвор.

Преминаване от дозиране с перорален разтвор към таблетки при деца

Доза на пероралния разтвор	Доза на таблетките
175 mg (2,2 ml) два пъти дневно	200 mg сутрин и 200 mg вечер
350 mg (4,4 ml) два пъти дневно	400 mg сутрин и 300 mg вечер
437,5 mg (5,5 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 400 mg вечер
525 mg (6,6 ml) два пъти дневно	500 mg сутрин и 500 mg вечер

Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

*Бъбречно увреждане:* понастоящем няма специфични данни за тази популация пациенти и затова не могат да се направят специфични препоръки за дозиране. Бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, следователно при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намение на общия телесен клирънс. Тъй като ритонавир е свързан с плазмените протеините в голяма степен, малко вероятно е той да бъде отстранен в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

*Чернодробно увреждане:* ритонавир се метаболизира и елиминира главно от черния дроб. Фармакокинетичните данни показват, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

*Пациенти в старческа възраст:* Фармакокинетичните данни са показали, че не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Когато ритонавир се използва за фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори, трябва да се имат предвид противопоказанията в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания протеазен инхибитор.

Ритонавир не трябва да се прилага като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A- и CYP2D6-медираните биотрансформации. Следните лекарствени продукти са противопоказани за употреба с ритонавир, и освен когато не се известно друго, противопоказанието се основава на потенциала на ритонавир да инхибира метаболизма на едновременно приложения лекарствен продукт, което води до повишена експозиция на едновременно приложения лекарствен продукт и риск от клинично значими нежелани ефекти.

Ензим-модулиращото действие на ритонавир може да е зависимо от дозата. За някои лекарствени продукти, противопоказанията могат да бъдат по-значими, когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство отколкото, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер (напр. рифабутин и вориконазол):

Клас лекарствен продукт	Лекарствени продукти от класа	Основна причина
Повишени или понижени нива на едновременно приложения лекарствен продукт		
$\alpha_1$ -адренорецепторен антагонист	Алфузозин	Повишени плазмени концентрации на алфузозин, което може да доведе до тежка хипотония (вж. точка 4.5).
Аналгетици	Петидин, пироксикам, пропоксифен	Повишени плазмени концентрации нанорпетидин, пироксикам, пропоксифен. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозна респираторна депресия или хематологични отклонения, или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Антиаритмици	Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин	Повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин. Във връзка с това, повишаване на риска от аритмии или други сериозни нежелани реакции на тези средства.
Антибиотик	Фузидинова кисилена	Повишени плазмени концентрации на фузидинова киселина и ритонавир.
Антимикотици	Вориконазол	Едновременната употреба на ритонавир (400 mg два пъти дневно и повече) и вориконазол е противопоказана поради намаление на плазмените концентрации на вориконазол и възможна загуба на ефект (вж. точка 4.5)
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързан с тези средства.

Антимикобактериални	Рифабутин	Едновременната употреба на ритонавир дозиран като антиретровирусно средство (600 mg два пъти дневно) и рифабутин поради повишение на серумните концентрации на рифабутин и риска от нежелани реакции, включително увеит (вж. точка 4.4). Препоръките за приложение на ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер с рифабутин са посочени в точка 4.5
Антипсихотици/ Невролептици	Клозапин, пимозид	Повишени плазмени концентрации на клозапин и пимозид. Във връзка с това, повишаване на риска от хематологични отклонения или други сериозни нежелани ефекти на тези средства.
Ерготаминови производни	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни, водещи до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазъм и исхемия.
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет	Цизаприд	Повишени плазмени концентрации на цизаприд. Във връзка с това, повишаване на риска от сериозни аритмии, свързани с този продукт.
HMG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин; във връзка с това, повишаване на риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).
Инхибитори на ФДЕ5	Силденафил	Противопоказан само когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Повишена плазмена концентрация на силденафил. По този начин се увеличава възможността за свързани със силденафил нежелани събития (включително хипотония и синкоп). Вж. Точка 4.4 и точка 4.5 за едновременното прилагане на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.

Седативи/хипнотици	Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, мидазолам и триазолам.	Повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален мидазолам и триазолам. Във връзка с това, повишаване на риска от прекалена седация и респираторна депресия, свързан с тези средства. (Предупреждение за парентералната употреба на мидазолама вж. точка 4.5).
<b>Понижение нивото на лекарствения продукт ритонавир</b>		
Билкови продукти	жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) поради риска от понижени плазмени концентрации и намалени клинични ефекти на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ритонавир не води до излекване на HIV-1 инфекция или СПИН. Пациентите, получащи ритонавир или друга антиретровирусна терапия могат да продължат да развиват орортюнистични инфекции и други усложнения на HIV-1 инфекцията.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че няма доказателства настоящата антиретровирусна терапия да профилактира риска от предаване на HIV на други хора по кръвен път или чрез сексуален контакт. Трябва да продължи употребата на подходящи предпазни средства.

Когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер с други протеазни инхибитори трябва да се отчитат всички подробности по отношение на предупрежденията и предпазните мерки, свързани с този отделен протеазен инхибитор, следователно трябва да се вземе предвид Кратката характеристика на продукта за съответния протеазен инхибитор.

*Ритонавир дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер*

*Пациенти с хронична диария или малабсорбция:* ако се появи диария се препоръчва допълнително проследяване. Относително високата честота на диарията по време на лечение с ритонавир може да компрометира резорбцията и ефикасността (поради намален комплайънс) на ритонавир или другите едновременно прилагани лекарствени продукти. Тежко персистиращо повръщане и/или диария, свързани с приложението на ритонавир, може също така да компрометират бъбречната функция. Препоръчително е при пациенти с увредена бъбречна функция да се проследява функцията на бъбреците.

*Хемофилия:* има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повечето от половината съобщавани случаи, лечението с протеазен инхибитор е било продължено или започнато отново, ако е било прекъснато. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на въздействие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия трябва да бъдат запознати с възможността от засилено кървене.

*Захарен диабет и хипергликемия:* при пациенти, приемащи протеазни инхибитори се съобщават новооткрит захарен диабет, хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. В някои от тези случаи хипергликемията е тежка, а в някои случаи се асоциира с кетоацидоза. Много от пациентите имат смесена патология, като при някои от тях се налага лечение с лекарствени продукти, които се свързват с развитие на захарен диабет или хипергликемия.



*Липодистрофия:* при пациенти с HIV комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия). Трайните последици от тези събития понастоящем не са известни. Познанията за механизма са непълни. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори, и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва, както с някои индивидуални фактори като напреднала възраст, така и с фактори, свързани с приема на лекарствения продукт, като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и съпроводените с това метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мастната тъкан. Внимание трябва да се обръща на измерването на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Липидните нарушения трябва да се контролират с подходящи клинични средства (вж. точка 4.8).

*Панкреатит:* трябва да се има предвид панкреатит, ако се проявят клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните стойности (като повишени стойности на серумни липаза или амилаза), насочващи към панкреатит. Пациентите, които проявят тези признаци или симптоми трябва да се изследват, а ако се постави диагноза панкреатит, лечението с Norvir трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

*Синдром на имунно реактивиране:* при пациенти инфектирани с HIV, с тежък имуноен дефицит по време на започването на комбинираното антиретровирусно лечение (КАРЛ), може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Типично, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започване на КАРЛ. Съответни примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се започне лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време на проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

*Чернодробно заболяване:* Ритонавир не трябва да се прилага при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване. За пациентите със стабилна тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен C) без декомпенсация, вижте точка 4.2. Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната продуктова информация на тези лекарствени продукти.

Пациентите с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит имат повишена честота на отклонения на чернодробните функции по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. Ако при такива пациенти има доказателства за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

*Бъбречно заболяване:* Тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление в тоталния телесен клирънс. За специфична информация за дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност се отнесете до Кратката характеристика на продукта (КХП) на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Вижте също точка 4.2.

В клиничната практика са докладвани случаи на бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при употреба на тенофовир дизопроксил фумарат (вж. точка 4.8).

*Остеонекроза:* Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Лекарственият продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg за максималната доза от 600 mg.

*Удължаване на PR-интервала:* Доказано е, че ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои пациенти. При пациенти, на които се прилага лечение с ритонавир, съществуват редки съобщения за атрoвентрикуларен блок II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и съществуващи абнормни изменения в проводната системата или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават PR-интервала (каквитo са верапамил или атазанавир). Norvir трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

#### *Взаимодействия с други лекарствени продукти*

Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство

Когато ритонавир се използва като антиретровирусно средство трябва да се имат предвид следните предупреждения и предпазни мерки. Не може да се приеме, че следните предупреждения и предпазни мерки ще са валидни, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер при нива от 100 mg и 200 mg. Всички подробности относно предупрежденията и предпазните мерки, отнасящи се до съответния протеазен инхибитор трябва да се вземат предвид, когато ритонавир се използва като фармакокинетичен енхансер. Ето защо, за да се определи дали долната информация е приложима трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта, точка 4.4, на съответния протеазен инхибитор.

*PDE5 инхибитори:* при назначаването на силденафил, тадалафил или варденафил за лечение на еректилна дисфункция на пациенти, приемащи ритонавир трябва да се подхожда с особено внимание. Очаква се едновременното приложение на ритонавир и тези лекарствени продукти да предизвика значително повишение на техните концентрации и може да доведе до асоциирани с тях нежелани реакции, като хипотония и удължена ерекция (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е противопоказан при пациенти с пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3)

*HMG-CoA редуктазни инхибитори:* HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са много зависими от CYP3A по отношение на метаболизма, затова не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир със симвастатин или ловастатин, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Когато ритонавир се използва едновременно с аторвастатин, който в по-малка степен се метаболизира от CYP3A, също трябва внимание и трябва да се има предвид намаляване на дозите. Докато елиминирането на росувастатин не зависи от CYP3A, съобщава се за повишаване на експозицията на росувастатин при едновременно прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие не е ясен, но може би е резултат от инхибиране на транспортера. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

*Дигоксин:* Особено внимание се изисква, при назначаването на ритонавир на пациенти, приемащи дигоксин, тъй като се очаква едновременната употреба на ритонавир и дигоксин да

повиши нивата на дигоксин. Повишените нива на дигоксин може да намалее с времето (вж. точка 4.5).

При назначаването на ритонавир на пациенти, които вече са на терапия с дигоксин, обичайната доза на дигоксин трябва да се редуцира наполовина и пациентите да се наблюдават по-внимателно от обикновено, в продължение на няколко седмици след започване на едновременното приложение на ритонавир и дигоксин.

При назначаването на дигоксин на пациенти, които вече са на терапия с ритонавир, дигоксин трябва да се увеличава по-постепенно от обичайното. Нивата на дигоксин трябва да се мониторира по-често от обичайното за този период, като дозата при необходимост се адаптира въз основа на клиничните и електрокардиографски данни, както и данните за нивата на дигоксин.

*Етинил естадиол*: когато ритонавир се прилага в терапевтични или ниски дози трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи за контрацепция, тъй като когато ритонавир се използва едновременно със съдържащи естрадиол контрацептиви е възможно да се намали ефекта и да се промени маточния профил на кървене.

*Глюкокортикоиди*: Не се препоръчва едновременната употреба на ритонавир и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, освен ако потенциалната полза от лечението не превишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адренална супресия (вж. точка 4.5).

*Тразодон*: Особено внимание се изисква при предписването на ритонавир при пациенти, приемащи тразодон. Тразодон е субстрат на CYP3A4 и едновременното приложение с ритонавир се очаква да повиши нивата на тразодон. Нежелани реакции като гадене, замаяност, хипотония и синкоп са наблюдавани при здрави доброволци в проучвания с еднократна доза за взаимодействия (вж. точка 4.5).

*Ривароксабан*: Не се препоръчва да се използва ритонавир при пациенти, получаващи ривароксабан, поради опасност от усилено кървене (вж. точка 4.5).

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Профилите на взаимодействия на HIV-протеазни инхибитори, прилагани едновременно с ниска доза ритонавир са зависими от съответния протеазен инхибитор, прилаган съвместно.

За описание на механизмите и възможните механизми, способстващи за профила на взаимодействия на протеазните инхибитори, вижте точка 4.5. Моля, също прегледайте Кратката характеристика на продукта за съответния подсилван протеазен инхибитор.

*Саквинавир*: Не трябва да се използват дози ритонавир по-високи от 100mg два пъти дневно. По-високи дози ритонавир показват, че са свързани с повишена честота на нежелани реакции. Едновременната употреба на саквинавир и ритонавир води до тежки нежелани реакции, главно диабетна кетоацидоза и чернодробни нарушения, особено при пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване.

Саквинавир/ритонавир не трябва да се употребява едновременно с рифампицин, поради повишен риск от тежка хепатотоксичност (проявява се с повишаване на чернодробните трансминази), ако трите продукта се приложат едновременно (виж раздел 4.5).

*Титранавир*: Едновременната употреба с 200 mg ритонавир се свързва със съобщения за клинично изявен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително с фатален изход. Препоръчителна е допълнителна бдителност при пациенти със съпътстваща инфекция с хроничен хепатит В или С, тъй като тези пациенти са с повишен риск от хепатотоксичност.

Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се прилагат, тъй като могат да изменят профила на ефикасност на комбинацията.

*Фозампренавир*: Не е оценявана клинично съвместната употреба на фозампренавир с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и затова не се препоръчва.

*Атазанавир*: Не е оценявана клинично съвместната употреба на атазанавир с ритонавир при дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на атазанавир (сърдечни ефекти, хипербилирубинемия) и затова не се препоръчва. Само когато атазанавир с ритонавир се прилагат едновременно с ефавиренц, може да се обмисли увеличаване на дозата от ритонавир до 200mg един път дневно. В този случай е оправдано провеждането на пряко клинично наблюдение е наложително. За повече информация вижте Кратката характеристика на Reyataz.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство*

Ритонавир има голям афинитет към няколко изоформи на цитохром P450 (CYP) и може да инхибира окислението в следния порядък: CYP3A4 > CYP2D6. Едновременното прилагане на Norvir и лекарствени продукти, които основно се метаболизират от CYP3A може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усилва или да удължи неговото терапевтично действие и нежелани реакции. За избрани лекарствени продукти (напр. алпразолам), инхибиторните ефекти на ритонавир върху CYP3A4 могат да намалеят с времето. Ритонавир има голям афинитет също към Р-пликопротеина и може да инхибира този транспортър. Инхибиращият ефект на ритонавир (с или без друг протеазен инхибитор) върху Р-гр активността може да намалее с времето (напр. дигоксин и фексофенадин- вж. по-долната таблица „Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни лекарствени продукти”). Ритонавир може да индуцира глюкоронидацията и оксидацията от CYP1A2/CYP1A2 CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, като по този начин увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, които се метаболизират по тези метаболитни пътища и е възможно да доведе до намаляване на системната експозиция на тези лекарствени продукти, което може да спре или да скъси тяхното терапевтично действие.

Важна информация по отношение на лекарствени взаимодействия, при употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер също се съдържа в Кратката характеристика на продукта за едновременно прилагания протеазен инхибитор.

*Лекарствени продукти повлияващи нивата на ритонавир*

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни при едновременна употреба с растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Този ефект се дължи на индуцирането на лекарство-метаболизиращите ензими от жълтия кантарион. Затова билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с ритонавир. Ако пациентът вече получава жълт кантарион, спрете жълтия кантарион и ако е възможно проверете нивата на вируса. Нивата на ритонавир може да се повишат при спиране на жълтия кантарион. Може да е необходимо коригиране на дозата на ритонавир. Индуциращият ефект може да персистира за поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3).

Серумните нива на ритонавир могат да бъдат повлияни от определени едновременно прилагани лекарствени продукти (напр. делавирдин, ефавиренц, фенитоин и рифампицин). Тези лекарствени взаимодействия са описани в таблиците за лекарствени взаимодействия по-долу.

Лекарствени продукти, които се повлияват от употребата на ритонавир

В таблиците по-долу са изброени взаимодействията между ритонавир и протеазни инхибитори, антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори и други не-антиретровирусни лекарствени продукти.

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с протеазни инхибитори					
Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Ампренавир	600 q12h	100 q12h	Ампренавир <sup>2</sup>	↑ 64%	↑ 5 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 600 mg ампренавир два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Norvir перорален разтвор не трябва да се използва при деца едновременно с ампренавир перорален разтвор, поради риск от токсичност свързана с помощните вещества на двете форми. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Agenerase.				
Атазанавир	300 q24h	100 q24h	Атазанавир	↑ 86%	↑ 11 пъти
			Атазанавир <sup>1</sup>	↑ 2 пъти	↑ 3-7 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на атазанавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на 300 mg атазанавир веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при лекувани пациенти. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Reyataz.				
Дарунавир	600, еднократно	100 q12h	Дарунавир	↑ 14 пъти	
	Ритонавир увеличава серумните нива на дарунавир като резултат от инхибирането на CYP3A. Дарунавир трябва се прилага с ритонавир, за да се осигури терапевтичният му ефект. Дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно, прилагани с дарунавир, не са проучвани. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Prezista.				
Фозампренавир	700 q12h	100 q12h	Ампренавир	↑ 2.4 пъти	↑ 11 пъти
	Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир (от фозампренавир) в резултат на CYP3A4 инхибиране. Фозампренавир трябва да се прилага с ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Клинични проучвания потвърждават безопасността и ефикасността на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно. Не са проучвани дози ритонавир по-високи от 100 mg два пъти дневно с фозампренавир. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Telzir.				
Индинавир	800 q12h	100 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↑ 178%	НО
			Ритонавир	↑ 72%	НО
	400 q12h	400 q12h	Индинавир <sup>3</sup>	↔	↑ 4 пъти
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на индинавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване. Препоръчва се внимание, в случаите на едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) и индинавир (800 mg два пъти дневно), тъй като може да се повиши риска от нефролитиоза.				
Нелфинавир	1250 q12h	100 q12h	Нелфинавир	↑ 20до39%	НО
	750, еднократно	500 q12h	Нелфинавир	↑ 152%	НО
			Ритонавир	↔	↔
	Ритонавир повишава серумните нива на нелфинавир в резултат на CYP3A4 инхибиране. За тази комбинация не са установени съответни дози по отношение на ефикасност и безопасност. С дози по-високи от 100 mg два пъти дневно се постига				

	минимална полза от осъществяването от ритонавир фармакокинетично усилване.				
Саквинавир	1000 q12h	100 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 15-пъти	↑ 5-пъти
			Ритонавир	↔	↔
	400 q12h	400 q12h	Саквинавир <sup>4</sup>	↑ 17-пъти	НО
			Ритонавир	↔	↔
	<p>Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СУРЗА4 инхибиране. Саквинавир трябва да се дава само в комбинация с ритонавир. Ритонавир 100 mg два пъти дневно със саквинавир 1000 mg два пъти дневно дават за 24 часа системна експозиция на саквинавир подобна на или по-висока от тази, постигана с саквинавир 1200 mg три пъти дневно, без ритонавир.</p> <p>В клинично проучване на здрави доброволци за взаимодействието на рифампицин 600 mg веднъж дневно и саквинавир 1000 mg с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се отбелязва тежка хепатоцелуларна токсичност с повишаване на трансаминазите &lt; 20 над нормалните стойности след един до пет дена от началото на комбинираната терапия. Поради повишен риск от тежка хепатотоксичност, саквинавир/ритонавир не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин.</p> <p>За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Invirase или Fortovase.</p>				
Типранавир	500 q12h	200 q12h	Типранавир	↑ 11 пъти	↑ 29 пъти
			Ритонавир	↓ 40%	НО
	<p>Ритонавир повишава серумните нива на саквинавир в резултат на СУРЗА инхибиране. Ритонавир повишава серумните нива на типранавир в резултат на инхибиране на СУРЗА. Типранавир трябва да се дава с ниска доза ритонавир, за да се обезпечи неговия терапевтичен ефект. Дози ритонавир по-ниски от 200 mg два пъти дневно не трябва да се използват с типранавир, тъй като могат да променят ефикасността на комбинацията. За повече информация, лекарите трябва да се отнесат към Кратката характеристика на продукта за Artivus.</p>				
	<p>НО: Неопределен.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 400 mg атазанавир веднъж дневно самостоятелно.</li> <li>2. Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 1200 mg ампренавир два пъти дневно самостоятелно.</li> <li>3. Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 800 mg индинавир три пъти дневно самостоятелно.</li> <li>4. Въз основа на кръстосано проучване сравнение с 600 mg саквинавир три пъти дневно самостоятелно.</li> </ol>				

Лекарствени взаимодействия – Ритонавир с антиретровирусни средства, различни от протеазни инхибитори					
Едновременно прилаган лекарствен продукт	Доза на едновременно прилагания лекарствен продукт (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Оценяван лекарствен продукт	AUC	C <sub>min</sub>
Диданозин	200 q12h	600 q12h 2 h по-късно	Диданозин	↓ 13%	↔
	Тъй като ритонавир се препоръчва да се приема по време на хранене, а диданозин трябва да се приема на гладно, прилагането трябва да бъде на интервал от 2,5 h. Не е необходима промяна на дозата.				
Делавирдин	400 q8h	600 q12h	Делавирдин <sup>1</sup>	↔	↔
			Ритонавир	↑ 50%	↑ 75%
	Въз основа на сравняване на исторически данни не изглежда фармакокинетиката на делавирдин да се влияе от ритонавир. Може да се има предвид намаляване на дозата ритонавир, когато бъде използван в комбинация с делавирдин.				

Ефавиренц	600 q24h	500 q12h	Ефавиренц	↑ 21%	
			Ритонавир	↑ 17%	
	Наблюдавана е повишена честота на нежелани реакции (напр. замаяност, гадене, парестезии) и лабораторни отклонения (повишени чернодробни ензими), когато ефавиренц се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство.				
	100 q12h	100 q12h	Маравирук	↑161%	↑28%
Маравирук	Ритонавир увеличава серумните нива на маравирук вследствие на инхибиране на СYP3A. За повишаване на експозицията на маравирук може да бъде прилаган с ритонавир. За повече информация, се отнесете към Кратката характеристика на продукта за Celsenti.				
Невирапин	200 q12h	600 q12h	Невирапин	↔	↔
			Ритонавир	↔	↔
	Едновременното приложение на ритонавир с невирапин не води до клинично значими промени във фармакокинетиката нито на невирапин, нито на ритонавир.				
Ралтегравир	400 единична	100 q12h	Ралтегравир	↓ 16%	↓ 1%
	Едновременното приложение на ритонавир с ралтегравир води до малко понижаване в нивата на ралтегравир.				
Зидовудин	200 q8h	300 q6h	Зидовудин	↓ 25%	НО
	Ритонавир може да индуцира глюкуронидацията на зидовудин, което води до леко намалени нива на зидовудин. Не са необходими промени в дозата.				
	НО: Неопределено 1. Въз основа на сравнение на паралелни групи.				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
<b>Алфа<sub>1</sub>-адренорецепторен антагонист</b>				
Алфузозин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на алфузозин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
<b>Амфетаминови производни</b>				
Амфетамин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира СYP2D6 и в резултат се очаква да повиши концентрациите на амфетамин и неговите производни. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусна дозировка на ритонавир (вж. точка 4.4).			
<b>Аналгетици</b>				
Бупренорфин	16 q24h	100 q12h	↑ 57%	↑ 77%

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Норбупренорфин			↑ 33%	↑ 108%
<b>Глюкуронидни метаболити</b>			↔	↔
	Повишенията на плазмените нива на бупренорфина и неговите активни метаболити не са довели до клинично значими фармакодинамични промени в популация с развита толерантност към опиати. Следователно, може да не се окаже необходимо коригирането на дозата на бупренорфина или на ритонавира, когато двете се прилагат едновременно. Когато ритонавир се използва в комбинация с друг протеазен инхибитор и бупренорфин, трябва да се прегледа Кратката характеристика на лекарствения продукт за едновременно прилагания протеазен инхибитор за специфична информация относно дозирането.			
Пироксикам, пропоксифен	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на петидин, пироксикам и пропоксифен и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фентанил	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на фентанил. Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (включително респираторна депресия) при едновременно приложение на фентанил с ритонавир.			
Метадон <sup>1</sup>	5, еднократна доза	500 q12h,	↓ 36%	↓ 38%
	Поради индукция на глюкуронидацията може да е необходима повишена доза на метадон, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Трябва да се има предвид адаптиране на дозата въз основа на клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.			
Морфин	Нивата на морфин може да се намалят поради индукция на глюкуронидацията от съвместно прилаган ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиаритмици</b>				
Амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропafenон, хинидин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на амиодарон, бепридил, енкаинид, флеканид, пропafenон и хинидин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Дигоксин	0,5 еднократна IV доза	300 q12h, 3 дни	↑ 86%	НО
	0,4 еднократна перорална доза	200 q12h, 13 дни	↑ 22%	↔



<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	Това взаимодействие може би се дължи на изменение на медирането от Р-гликопротеин преминаване на дигоксин от ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер. Наблюдаваните повишени нива на дигоксин при пациенти, получаващи ритонавир могат да намалее с времето, тъй като се проявява индуциране (вж. точка 4.4).			
<b>Антиастматици</b>				
Теофилин <sup>1</sup>	3 mg/kg q8h	500 q12h	↓ 43%	↓ 32%
	Поради индукция на CYP1A2 при едновременно приложение с ритонавир може да се изисква повишена доза теофилин.			
<b>Противоракови средства</b>				
Дасатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	Серумната концентрация може да се повиши при едновременно приложение с ритонавир, в резултат на което вероятността за увеличаване на честотата на нежелани реакции нараства.			
<b>Антикоагуланти</b>				
Ривароксабан	10, единична доза	600 q12h	↑ 153%	↑ 55%
	Инхибирането на CYP3A и P-gp води до повишаване на плазмените нива и фармакодинамични ефекти на ривароксабан, което може да доведе до повишен риск от кървене. Следователно, използването на ритонавир не се препоръчва при пациенти, получаващи ривароксабан.			
Варфарин S- Варфарин R- Варфарин	5, еднократна доза	400 q12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 води до понижени нива на R-варфарин, докато върху S- варфарин е наблюдаван незначителен фармакокинетичен ефект при едновременно приложение с ритонавир. Намалените нива на R-варфарин могат да доведат до намалена антикоагулация, затова се препоръчва да се проследват антикоагулационните параметри, когато варфарин се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер.			
<b>Антиконвулсанти</b>				
Карбамазепин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на карбамазепин. Когато карбамазепин се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Дивалпроекс, ламотрижин, фенитоин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство, индуцира оксидацията от CYP2C9 и глюкуронидацията, и в резултат се очаква да намали плазмените концентрации на антиконвулсантите. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтичните ефекти. Фенитоин може да намали серумните нива на ритонавир.			
<b>Антидепресанти</b>				
Амитриптилин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин	Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е вероятно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на дезипрамин, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин, флуоксетин, пароксетин или сертралин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.4).			
Дезипрамин	100 еднократна перорална доза	500 q12h	↑ 145%	↑ 22%
	AUC и C <sub>max</sub> на 2-хидрокси метаболита се намаляват съответно с 15 и 67%. Когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство, се препоръчва намаляване на дозата дезипрамин.			
Тразодон	50, еднократна доза	200 q12h	↑ 2.4-пъти	↑ 34%
	При едновременното приложение с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер се наблюдава повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани реакции. Ако тразодон се прилага едновременно с ритонавир, комбинацията трябва да се използва с внимание, като тразодон се започва в най-ниската доза и се проследяват клиничния отговор и поносимостта.			
<b>Анти-падягря лечение</b>				
<b>Колхицин</b>	Едновременното приложение на колхицин с ритонавир се очаква да повиши концентрации на колхицин.			
<b>Антихистамини</b>				
Астемизол, терфенадин	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на астемизол и терфенадин и затова е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Фексофенадин	Ритонавир може да измени медираното от Р-гликопротеин преминаване на фексофенадин, когато се дозира като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, което води до повишение на концентрациите на фексофенадин. Повишените нива на фексофенадин могат да намалееят с времето тъй като се проявява индуциране.			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Лоратадин	Ритонавир, дозиран като като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на лоратадин. Когато лоратадин се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Противоинфекционни средства</b>				
Фузидинова киселина	Едновременното приложение с ритонавир е вероятно да доведе до повишени плазмени концентрации на двете вещества: фузидинова киселина и ритонавир е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3).			
Рифабутин <sup>1</sup> Метаболит 25- <i>O</i> -дезацетил рифабутин	150 дневно	500 q12h,	↑ 4-пъти ↑ 38-пъти	↑ 2,5-пъти ↑ 16-пъти
	Поради голямо повишение на AUC на рифабутин, едновременната употреба на рифабутин с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство е <b>противопоказана</b> (вж. точка 4.3). Намалението на дозата рифабутин на 150 mg 3 пъти седмично може да е показано за определени протеазни инхибитори, когато се прилагат едновременно с ритонавир като фармакокинетичен енхансер. За специфични препоръки трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта за протеазния инхибитор, прилаган едновременно. Трябва да се съобразят и официалните указания за подходящо лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.			
Рифампицин	Макар рифампицин да е в състояние да индуцира метаболизма на ритонавир, ограничените данни сочат, че когато високи дози от ритонавир (600 mg двукратно дневно) се прилагат едновременно с рифампицин, допълнителният индуциращ ефект на рифампицина (добавен към този на самия ритонавир) е малък и може да няма клинично значим ефект върху нивата на ритонавира при високодозова терапия с ритонавир. Ефектът на ритонавир върху рифампицин не е известен.			
Вориконазол	200 q12h	400 q12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 q12h	100 q12h	↓ 39%	↓ 24%
	Едновременното приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство и вориконазол е <b>противопоказано</b> поради намалване на концентрациите на вориконазол (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на вориконазол и ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер трябва да се избягва, освен ако оценката полза/риск за пациента не оправдава приложението на вориконазол.			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Атоваквон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или като антиретровирусно средство индуцира глюкоронидацията и като резултат се очаква да намалява плазмените концентрации на атоваквон. Когато атоваквон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива или терапевтични ефекти .			
Кларитромицин	500 q12h,	200 q8h	↑ 77%	↑ 31%
Метаболит 14-ОН кларитромицин			↓ 100%	↓ 99%
	При пациенти с нормална бъбречна функция не е необходимо намаляване на дозата кларитромицин поради големия му терапевтичен прозорец. Дози кларитромицин по-големи от 1 g дневно не трябва да се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид намаляване на дозата: за пациенти с креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min, дозата трябва да се намали с 50%, а за пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, дозата трябва да се намали със 75%.			
Еритромицин, итраконазол	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или като антиретровирусно средство инхибира СУР3А4 и като резултат се очаква да повишава плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол. Когато еритромицин или итраконазол се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Кетоконазол	200 дневно	500 q12h	↑ 3,4-пъти	↑ 55%
	Ритонавир, инхибира СУР3А-медиацията на метаболизъм на кетоконазол. Поради повишена честота на стомашно-чревни и чернодробни нежелани реакции, трябва да се има предвид намаляване на дозата кетоконазол, когато се прилага едновременно с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер.			
Сулфаметоксазол/Триметоприм <sup>2</sup>	800/160, еднократна доза	500 q12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	При едновременно лечение с ритонавир не се налага промяна на дозата на сулфаметоксазол/триметоприм.			
<b>Антипсихотици/Невролептици</b>				
Клозапин, пимозид	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клозапин или пимозид и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Халоперидол, рisperидон, тиоридазин	Ритонавир, дозиран като като антиретровирусно средство е възможно да инхибира CYP2D6 и като резултат се очаква да повиши концентрациите на халоперидол, рisperидон и тиоридазин. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с антиретровирусни дози ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти (вж. точка 4.3).			
<b>β<sub>2</sub> – агонисти (дългодействащи)</b>				
Салметрол	Ритонавир инхибира CYP3A4 и вследствие на това се очаква изразено повишаване на плазмената концентрация на салметрол. Следователно едновременната употреба не се препоръчва.			
<b>Калциеви антагонисти</b>				
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на калциевите антагонисти. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Ендотелинови антагонисти</b>				
Босентан	Едновременното приложение на босентан и ритонавир може да повиши максималните плазмени концентрации (C <sub>max</sub> ) в стационарно състояние и площта под кривата (AUC)			
<b>Ерготаминови производни</b>				
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на ерготаминовите производни и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</b>				
Цизаприд	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на цизаприд и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
<b>HMG Co-A редуктазни инхибитори</b>				

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
Аторвастатин, Флувастатин, Ловастатин, Правастатин, Росувастатин, Симвастатин	HMG-CoA редуктазните инхибитори, които са много зависими от CYP3A метаболизма, като ловастатин и симвастатин, се очаква да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Тъй като повишените концентрации на ловастатин и симвастатин могат да предразположат пациентите към миопатии, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с ритонавир е <b>противопоказано</b> (вж. точка 4.3). Аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A метаболизма. Докато елиминирането на росувастатин зависи от CYP3A и нарастването на експозицията на росувастатин е отбелязана с съвместното прилагане с ритонавир. Механизмът на това взаимодействие е неясен, но може би се дължи на инхибиране при пренасянето. Когато се използва с ритонавир, дозиран като фамакокинетичен енхансер или като антивирусно средство трябва да се прилага най-ниската възможна доза аторвастатин или росувастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A и не се очакват взаимодействия с ритонавир. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се препоръчват правастатин или флувастатин.			
<b>Хормонални контрацептиви</b>				
Етинил естрадиол	50 µg еднократна доза	500 q12h	↓ 40%	↓ 32%
Поради редукция на концентрациите на етинил естрадиол трябва да се имат предвид бариерни или други нехормонални методи на контрацепция при съвместна употреба с ритонавир, дозиран като антивирусно средство или като фамакокинетичен енхансер. Възможно е ритонавир да промени профила на маточно кървене и да намали ефективността на естрадиол-съдържащите контрацептиви (вж. точка 4.4).				
<b>Имуносупресори</b>				
Циклоспорин, такролимус, еверолимус	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на циклоспорин, такролимусили еверолимус. Когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Фосфодиестеразни инхибитори</b>				
Силденафил	100, еднократна доза	500 q12h	↑ 11-пъти	↑ 4-пъти

<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	Едновременната употреба на силденафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер, трябва да става с повишено внимание и в никакъв случай дозите на силденафил не трябва да надвишават 25 mg за 48 часа (вж. също точка 4.4). Едновременната употреба на силденафил с ритонавир е <b>противопоказана</b> при пациенти с белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).			
Тадалафил	20, еднократна доза	200 q12h	↑ 124%	↔
	Едновременната употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 10 mg тадалафил за 72 часа, със засилено проследяне за нежелани реакции (вж. точка 4.4). При едновременна употреба на тадалафил с ритонавир при пациенти с пулмонална артериална хипертензия, вижте КХП и информацията за потребителя за тадалафил.			
Варденафил	5, еднократна доза	600 q12h	↑ 49-пъти	↑ 13-пъти
	Едновременната употреба на варденафил с ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен енхансер трябва да става с внимание в намалени дози, от не повече от 2,5 mg за 72 часа, със засилено проследяне за нежелани реакции (вж. точка 4.4).			
<b>Седативи/хипнотици</b>				

Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти				
Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, перорален и парентерален мидазолам и триазололам	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам, и триазололам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3) Мидазоламът основно се метаболизира от CYP3A4. Едновременната му употреба с Norvir може да причини голямо увеличаване в концентрацията на бензодиазепин. Няма проведени изследвания върху лекарственото взаимодействие на Norvir с бензодиазепини. Въз основа на данни за другите CYP3A4 инхибитори, плазмените концентрации на мидазолама се очакват да бъдат значително по-високи когато мидазолама се дава перорално. По тази причина, Norvir не трябва да се приема едновременно с перорален мидазолам (вж. раздел 4.3), където с повишено внимание и като предупреждение е посочено за едновременната употреба на Norvir с парентерален мидазолам. Данни от едновременното приложение на парентерален мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4 кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолама. В случай, че Norvir се взема едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да бъде направено в интензивни отделения или подобни места, които да осигурят пряк клинично наблюдение и подходящи медицински грижи в случа на дихателна затруднения и/или продължителна седатция. Определянето на дозата на мидазолама трябва да бъде направено особено ако повече от една доза мидазолам е приета.			
Триазололам	0,125 еднократна доза	200, 4 дози	↑ >20 пъти	↑ 87%
	Едновременното приложение на ритонавир е възможно да доведе до повишени плазмени концентрации на триазололам и затова е <b>противопоказано</b> (вж. раздел 4.3).			
Петидин Метаболит Норпетидин	50 перорална еднократна доза	500 q12h	↓ 62% ↑ 47%	↓ 59% ↑ 87%
	Употребата на петидин и ритонавир е <b>противопоказана</b> поради повишените концентрации на метаболита, норпетидин, който има и аналгетична, и стимулираща ЦНС активност. Повишените концентрации на норпетидин могат да повишат риска от ЦНС ефекти (напр. гърчове), вж. точка 4.3.			
Алпрозолам	1, еднократна доза	200 q12h, 2 дни	↑2,5 пъти	↔
		500 q12h, 10 дни	↓ 12%	↓ 16%



<b>Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти</b>				
<b>Едновременно прилагани лекарствени продукти</b>	<b>Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)</b>	<b>Доза на NORVIR (mg)</b>	<b>Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>	<b>Ефект върху C<sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти</b>
	След започване на ритонавир се инхибира метаболизма на алпразолам. Не се наблюдава инхибиращ ефект от ритонавир след 10 дневна употреба на ритонавир. По време на първите няколко дни на едновременно приложение на алпразолам с ритонавир като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер, преди да се развие индукция на метаболизма на алпразолам, се препоръчва внимание.			
Буспирон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен ехансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A4 и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на буспирон. Когато буспирон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
<b>Сънотворни</b>				
Золпидем	5	200, 4 дози	↑ 28%	↑ 22%
	Золпидем и ритонавир могат да се прилагат едновременно с внимателно проследяване за прекомерни седативни ефекти.			
<b>Прекратяване на тютюно пушенето</b>				
Бупропион	150	100 q12h	↓22%	↓ 21%
	150	600 q12h	↓66%	↓62%
	Бупропион се метаболизира главно от CYP2B6. При едновременното прилагане на бупропион с многократни дози ритонавир се очаква понижаване нивото на бупропион. Счита се, че тези ефекти показват индукция на метаболизма на бупропион. Тъй като е доказано е, че ритонавир също така инхибира CYP2B6 <i>in vitro</i> , препоръчаната доза бупропион не трябва да бъде превишавана. За разлика от дългосрочната употреба на ритонавир, не се наблюдава значимо взаимодействие при краткосрочното прилагане на ниски дози ритонавир (200mg два пъти дневно за два дни), което предполага, че намаляването на концентрацията на бупропион настъпва няколко дни след започване на едновременно прилагане с ритонавир.			
<b>Стероиди</b>				
Флутиказон пропионат воден назален спрей	200 µg qd	100 q12h	↑ ~350-пъти	↑ ~ 25-пъти
	При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторен, или интраназален флутиказон пропионат са съобщени системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и адrenalна супресия (отбелязано е, че плазмените кортизолони нива са понижени 86% при горното проучване); подобни ефекти може да настъпят също с други кортикостероиди, метаболизиращи от CYP3A, напр. будезонид. Следователно не се препоръчва едновременно приложение на ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство или като фармакокинетичен ехансер, и тези глюкокортикоиди, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават рисковете от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида с внимателно			

Ефекти на ритонавир върху не-антиретровирусни съвместно прилагани лекарствени продукти				
Едновременно прилагани лекарствени продукти	Доза на едновременно прилаганите лекарствени продукти (mg)	Доза на NORVIR (mg)	Ефект върху AUC на едновременно прилаганите лекарствени продукти	Ефект върху C <sub>max</sub> на едновременно прилаганите лекарствени продукти
	проследяване на локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това може да е необходимо, в случай на спиране на глюкокортикоиди, прогресивно намаляване на дозата за продължителен период.			
Дексаметазон	Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер или като антиретровирусно средство инхибира CYP3A и като резултат се очаква да повиши плазмените концентрации на дексаметазон. Когато дексаметазон се прилага съвместно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти.			
Преднизон	20	200 q12h	↑ 28%	↑ 9%
	Когато преднизон се прилага едновременно с ритонавир се препоръчва внимателно проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти. AUC на метаболита преднизолон се повишават, съответно, с 37 и 28%, след 4 и 14 дни ритонавир.			
	НО: неопределено 5. Въз основа на сравнение на паралелни групи 6. Сулфаметоксазол е прилаган съвместно с триметоприм.			

Когато ритонавир се прилага едновременно с дизопирамид, мексилетин или нефазадон са съобщавани сърдечни и неврологични събития. Не може да бъде изключена възможността за лекарствени взаимодействия.

В допълнение към посочените по-горе взаимодействия, тъй като ритонавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, възможността за усилване на терапевтичния и токсичния ефект, поради изместване от местата за свързване с протеините от лекарствени продукти прилагани едновременно, трябва да се има предвид.

#### *Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Важна информация по отношение на лекарствените взаимодействия при употреба на ритонавир като фармакокинетичен енхансер се съдържа в Кратката характеристика на продукта на едновременно прилаганите протеазни инхибитори.

Инхибитори на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти: инхибиторите на протонната помпа и H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (напр. омепразол или ранитидин) може да понижат концентрациите на едновременно приеманите протеазни инхибитори. За специфична информация по отношение на влиянието на едновременно прилаганите средства за понижаване на киселинността, моля имайте предвид кратката характеристика на едновременно прилагания протеазен инхибитор. Базирайки се на проучванията върху взаимодействията на подсилени с ритонавир протеазни инхибитори (лопинавир/ритонавир, атазанавир), едновременното приложение на омепразол или ранитидин не променя значително ефикасността на ритонавир като фармакокинетичен енхансер, независимо от малките промени в експозицията (около 6 - 18%).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Ограничен брой бременни жени (> 800) са били изложени на действието на ритонавир по време на бременността; много малък брой (< 300) са били изложени по време на първия триместър. Тези данни се отнасят главно за действия на ритонавир използван в комбинирана терапия и не в терапевтични дози ритонавир, а в ниски дози като фармакокинетичен модулатор за други протеазни инхибитори. Тези ограничени данни показват, че не се наблюдава увеличаване честотата на вродените дефекти в сравнение с тази, регистрирана сред общата популация. При опити с животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Употребата на Norvir по време на бременност е оправдано само ако ползата надвишава риска по отношение на плода.

Ритонавир взаимодейства неблагоприятно с орални контрацептиви (OCs). Ето защо трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция по време на лечението.

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в човешката кърма. Екскрецията в кърмата не е измервана в проучвания при животни, но едно проучване у плъхове показва някои ефекти върху развитието на поколението по време на кърмене, които са съответни на екскрецията на ритонавир в кърмата при този животински вид. Инфектираните с HIV жени, при никакви обстоятелства, не трябва да кърмят, за да се избегне предаването на HIV.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания на Norvir по отношение ефектите му върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като сънливост и замаяност са сред известните нежелани ефекти, това трябва да се вземе под внимание, когато се касае за шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Нежеланите реакции, свързани с употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер са зависими от съответния съвместно прилаган протеазен инхибитор. За информация за нежеланите реакции, отнесете се към КХП на съответния съвместно прилаган протеазен инхибитор.

*Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

*Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти.*

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции сред пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства са били гастроинтестинални (включително диария, гадене, повръщане, абдоминална болка (горна и долна), неврологични нарушения (включително парестезия и орална парестезия) и умора/астения.

Съобщени са следните нежелани реакции, с умерен до тежък интензитет, с възможна до вероятна връзка с ритонавир. В рамките на всяка група по честота, нежеланите ефекти са представени в последователност с намаляваща тежест: много чести (> 1/10); чести (> 1/100 до < 1/10); нечести (> 1/1 000 до < 1/100); редки (> 1/10 000 до < 1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Събитията отбелязани като такива с неизвестна честота са наблюдавани по време на проследяването на продукта след пускане на пазара.

<b>Нежелани реакции от клинични проучвания и след пускане на пазара при възрастни пациенти</b>		
<b>Системно-органични класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Понижен брой бели кръвни клетки, понижен хемоглобин, понижени неутрофили, повишени еозинофили, тромбоцитопения
	Нечести	Повишени неутрофили
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и едем на лицето
	Редки	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия, подагра, придобита липодистрофия, едем и периферен едем, дехидратация (обикновено свързана с гастроинтестинални симптоми)
	Нечести	Захарен диабет
	Редки	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия, орална и периферна парестезия, главоболие, замаяване, периферна невропатия
	Чести	Безсъние, тревожност, обърканост, нарушение на вниманието, синкоп, гърчове
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, хипотония, включително ортостатична хипотония, студени крайници
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Фарингит, орофарингеална болка, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка (горна и долна), гадене, диария (включително тежка с електролитен дисбаланс), повръщане, диспепсия

	Чести	Анорексия, метеоризъм, язва в устата, гастроинтестинална хеморагия, гастроэзофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хепатит (включително повишени AST, ALT, GGT), повишен билирубин в кръвта (включително жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж, обрив (включително еритематозен и макулопапулозен)
	Чести	Акне
	Редки	Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия и болки в гърба,
	Чести	Миозит, рабдомиолиза, миалгия, миопатия/повишена СРК
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Повишена честота на уриниране, бъбречно нарушение (напр. олигурия, повишен креатинин)
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, включително астения, зачервяване, усещане за топлина
	Чести	Треска, болка, загуба на тегло
Изследвания	Чести	Повишена амилаза, киселина, намалени свободен и общ тироксин
	Нечести	Повишена глюкоза, повишен магнезий, , повишена алкална фосфатаза

При пациенти, получаващи ритонавир самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти се проявяват повече от пет пъти покачване над нормата на чернодробните трансминази, клинично проявен хепатит и жълтеница.

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с преразпределение на телесна мастна тъкани (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натруване на мазнини дорзо-цервикално (бизонска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия се свързва с метаболитни нарушения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

По време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Наблюдаван е панкреатит при пациенти, получаващи лечение с ритонавир, включително при тези, които са развили хипертриглицеридемия. При някои от случаите е наблюдаван летален изход. Пациентите с напреднало HIV заболяване могат да са с риск от повишение на триглицеридите и панкреатит. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves'). Въпреки че съобщеното време за проявлението им много варира, то може да настъпи много месеци след започване на лечението. (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

## 4.9 Предозиране

Опитът с остро предозиране с ритонавир при хора е ограничен. Един пациент в клинично проучване е приел 1500 mg ритонавир дневно за два дни и се съобщава за парестезия, която отзвучала след намаляване на дозата. Съобщава се за един случай на бъбречна недостатъчност, с еозинофилия.

Признаците на токсичност, наблюдавани при животни (мишки и плъхове) включват намалена активност, атаксия, диспнея и тремор.

Специфичен антидот за предозиране с ритонавир няма. Лечението на предозиране с ритонавир трябва да се състои в обща поддържаща терапия, включително наблюдение на жизнените признаци и общия клиничен статус на пациента. Във връзка с разтворимостта на продукта и възможността за трансинтестинално елиминиране се препоръчват стомашни промивки и приложение на активен въглен при предозиране. Поради екстензивният метаболизъм в черния дроб и изключително високата му степен на свързване с плазмените протеини, ритонавир вероятно не би могъл да бъде отстранен в значима степен с диализни методи.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни лекарствени продукти за системно приложение, протеазни инхибитори АТС код: J05AE03

*Ритонавир, дозиран като фармакокинетичен енхансер*

Фармакокинетичното подсилване от ритонавир се основава на активността на ритонавир като мощен инхибитор на CYP3A- медиацията метаболизъм. Степента на подсилване се свързва с метаболитните пътища на едновременно прилагания протеазен инхибитор и въздействието на едновременно прилагания протеазен инхибитор върху метаболизма на ритонавир. Максимално инхибиране на метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор като цяло се постига с дози ритонавир от 100 mg дневно до 200 mg два пъти дневно, и е зависимо от едновременно прилагания протеазен инхибитор. За допълнителна информация за ефекта на ритонавир върху метаболизма на едновременно прилагания протеазен инхибитор, вижте точка 4.5. и се отнесете към Кратката характеристика на продукта за съответния едновременно прилаган протеазен инхибитор.

### *Ритонавир, дозиран като антиретровирусно средство*

Приет перорално ритонавир е активен пептидомиметичен инхибитор на HIV-1 и HIV-2 аспартил протеазите. Потискането на HIV протеазата поставя ензима в невъзможност да трансформира полипротеиновия прекурсор *gag-pol* и това води до образуване на морфологично незрели частици HIV, които нямат инфектогенна активност. Ритонавир притежава селективен афинитет към HIV протеазата и има малка инхибиторна активност към човешките аспартил протеази.

Ритонавир е първият протеазен инхибитор (одобрен през 1996), за който е доказана ефикасност в проучване с клинични крайни точки. Освен това поради инхибиторните свойства на ритонавир по отношение на метаболизма, неговата употреба като фармакокинетичен енхансер на други протеазни инхибитори е преобладаващото приложение на ритонавир в клиничната практика (вж. точка 4.2).

### *Влияние върху електрокардиограмата*

QTcF интервалът е оценен при рандомизирано, плацебо и активно (moxifloxacin 400 mg един път на ден ) контролирано, кръстосано проучване при 45 здрави възрастни, с 10 измервания за 12 часа на ден 3-ти. Средната максимална разлика (95% горна граница на доверителния интервал) в QTcF, получена при плацебо, е 5,5 (7,6) при ритонавир 400 mg два пъти дневно. Експозицията на ритонавир на ден 3-ти е приблизително 1,5 пъти по-висока от тази при 600 mg два пъти на ден при стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF  $\geq 60$  msec в сравнение с изходното ниво или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 msec.

При същото проучване на ден 3-ти е наблюдавано и умерено удължаване на PR-интервала при лица, получаващи ritonavir. Средните промени на PR-интервала, в сравнение с изходното ниво, са в границите от 11,0 ms до 24,0 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR-интервал е бил 252 msec и не е наблюдаван сърдечен блок II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

### Резистентност

Резистентните към ритонавир изолати от HIV-1 са определени *in vitro* и са изолирани от пациенти, лекувани с терапевтични дози ритонавир.

Намалението на антиретровирусната активност на ритонавир основно се свързва с протеазните мутации V82A/F/T/S и I84V. Увеличаването на други мутации в протеазния ген (включително на позиции 20, 33, 36, 46, 54, 71, и 90) може да допринесе също за резистентността на ритонавир. Като цяло, тъй като се натрупват мутациите, свързани с резистентността на ритонавир, чувствителността към определен друг протеазен инхибитор може да намалее поради кръстосана резистентност. Трябва да се имат предвид Кратката характеристика на продукта за други протеазни инхибитори или официалните постоянни осъвременявания с последни данни, за специфична информация по отношение на протеазните мутации, свързани с намален отговор към тези средства.

### Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на ритонавир (монотерапия или в комбинация с други антиретровирусни средства) върху биологичните маркери на болестната активност като броя CD4 клетки и вирусна РНК са оценявани в няколко проучвания при пациенти с HIV-1 инфекция. Най-важни са следните проучвания:

### Употреба при възрастни

Едно контролирано клинично проучване, завършило през 1996, с ритонавир като допълнително лечение при пациенти с HIV-1 инфекция, подложени на екстензивно предварително лечение с нуклеозидни аналози и изходен брой CD4 клетки  $\leq 100$  клетки/ $\mu\text{l}$  показва намаление на смъртността и явленията, характеризиращи СПИН. Средната определена промяна спрямо изходните нива на HIV РНК за 16 седмици е  $-0,79 \log_{10}$  (максимално средно намаление:  $1,29 \log_{10}$ ) в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,01 \log_{10}$  в контролната група. Най-често употребяваните нуклеозиди в това проучване са зидовудин, ставудин, диданозин и залцитабин.

В едно проучване, завършило през 1996, при пациенти с по-малко напреднала HIV-1 инфекция (CD4 клетки 200-500 клетки/ $\mu\text{l}$ ) без предходна антиретровирусна терапия ритонавир, в комбинация със зидовудин, или като монотерапия показва намаление на вирусния товар в плазмата и увеличаване на броя CD4 клетки. Средната определена промяна в сравнение с изходните нива на HIV РНК за 48 седмици е  $-0,88 \log_{10}$  в групата на ритонавир в сравнение с  $-0,66 \log_{10}$  в групата на ритонавир + зидовудин и  $-0,42 \log_{10}$  в групата на зидовудин.

Продължаването на лечението с ритонавир трябва да се оценява по вирусния товар, поради възможността за възникване на резистентност, както е описано в точка 4.1 Терапевтични показания.

### Употреба при деца

В едно отворено клинично проучване, завършило през 1998, при инфектирани с HIV клинично стабилни деца е налична значителна разлика ( $p = 0.03$ ) в нивата на откриваема РНК в полза на тройния терапевтичен режим (ритонавир, зидовудин и ламивудин), след 48-седмично лечение.

В проучване, завършило през 2003, 50 инфектирани с HIV, нелекувани с протеазен инхибитор и ламивудин деца, на възраст от 4 седмици до 2 години, получават ритонавир 350 или 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  на всеки 12 часа, съвместно прилаган с зидовудин 160  $\text{mg}/\text{m}^2$  на всеки 8 часа и ламивудин 4  $\text{mg}/\text{kg}$  на всеки 12 часа. При анализа на пациентите, желаещи да получат лечение, 72% и 36% от пациентите постигат намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ $\text{ml}$  на седмица 16 и 104, съответно. Отговорът е подобен и за двата режима на дозиране и сред пациентите по възраст.

При проучване завършило през 2000г., 76 инфектирани с HIV-1 деца на възраст от 6 месеца до 12 години, които преди това не са лекувани с протеазен инхибитор и ламвудин и/или ставудин са приемали ритонавир 350 или 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  на всеки 12 часа, едновременно с ламивудин и ставудин. При *In intent to treat* анализа 50% и 57% от пациентите от групата на лечение съответно с 350 и 450  $\text{mg}/\text{m}^2$  са постигнали намаление в плазмената HIV-1 РНК с  $\leq 400$  копия/ $\text{ml}$  на седмица 48.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция:

Лекарствена форма на ритонавир за парентерално приложение не съществува, поради което не е определена неговата абсорбция и абсолютна бионаличност. Фармакокинетиката на ритонавир по време на многодозови терапевтични режими е проучвана при възрастни HIV-положителни доброволци, след прием на храна. След прием на няколко дози акумулирането на ритонавир е малко по-малко от предвидената стойност при единична доза, поради зависимо от времето и дозата, увеличение на апарентния клирънс (Cl/F). Наблюдавано е намаление с течение на времето на минималните концентрации на ритонавир, вероятно дължащо се на ензимна индукция, но изглежда настъпва стабилизиране към края на втората седмица. Времето за достигане на максималната концентрация ( $T_{\text{max}}$ ) остава постоянно – приблизително 4 часа, при увеличаване на дозата. Бъбречният клирънс е средно по-малко от 0,1  $\text{l}/\text{h}$  и е относително постоянен, независимо от дозата.



Фармакокинетичните параметри, наблюдавани с различните дозови режими на ритонавир самостоятелно, са показани в таблицата по-долу. Плазмените концентрации на ритонавир след прием на еднократна доза от 100 mg таблетки са подобни на тези при прием на 100 mg меки желатинови капсули, след хранене.

#### Дозови режими на ритонавир

	100 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно <sup>1</sup>	200 mg веднъж дневно	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
C <sub>max</sub> (□g/l)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>trough</sub> (□g/l)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC <sub>12 или 24</sub> (□g•h/mL)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 до 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Стойности, изразени като геометрични средни. Забележка: ритонавир е приеман след хранене за всички посочени режими.

#### Ефекти на храната върху пероралната абсорбция:

Храната слабо понижава бионаличността на Norvir таблетки. Приемът на еднократна доза от 100 mg Norvir таблетки едновременно с храна с умерено съдържание на мазнини (857 kcal, 31% калории от мазнини) или високо съдържание на мазнини (907 kcal, 52% калории от мазнини) е свързан със средно понижение на AUC и C<sub>max</sub> на ритонавир с 20-30%.

#### Разпределение:

Апаратният обем на разпределение (V<sub>B</sub>/F) на ритонавир е приблизително 20 - 40 l след еднократна доза 600 mg. Свързването с плазмените протеини на ритонавир в плазмата при хора е приблизително 98 - 99% и е постоянно при концентрации от 1.0 – 100 µg /ml. Ритонавир се свързва, със сравним афинитет, и към човешкия алфа 1-кисел гликопротеин (AAG), и към човешкия серумен албумин (HSA).

Изследванията на разпределението в тъканите с помощта на маркиран с <sup>14</sup>C ритонавир при плъхове показват, че концентрациите на ритонавир са най-високи в черния дроб, надбъбрека, панкреаса, бъбреците и щитовидната жлеза. В лимфните възли на плъхове е измерено съотношение приблизително 1 между концентрациите в тъканите и плазмата, което предполага че, ритонавир се разпределя в лимфната тъкан. Ритонавир навлиза в мозъка в минимални концентрации.

#### Метаболизъм:

Установено е, че ритонавир се метаболизира екстензивно от чернодробната ензимна система цитохром P450, главно от изоензима CYP3A, и в по-малка степен от CYP2D6 изоформата. Проучванията при животни, както и експериментите *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че главния път на метаболизма на ритонавир е чрез оксидация. При човека са установени четири метаболита. Изопропилтиазол оксидационният метаболит (M-2) е главният метаболит, който притежава антивирусно действие, сходно с това на изходния лекарствен продукт. Но AUC на метаболита M-2 е приблизително 3% от AUC на изходния лекарствен продукт.

Ниски дози ритонавир показват силни ефекти върху фармакокинетиката на други протеазни инхибитори (и други продукти, метаболизирани от CYP3A4), а други протеазни инхибитори могат да повлияват фармакокинетиката на ритонавир (вж. точка 4.5).

#### Елиминиране:

Проучванията при хора с радиобелязан ритонавир показват, че излъчването на ритонавир е главно чрез чернодробно-жлъчната система; приблизително 86% от радиобелязания продукт се открива във фецеса, част от който се очаква да бъде неабсорбиран ритонавир. В тези проучвания се установи, че главният път на излъчване на ритонавир не е през бъбреците. Това е в съзвучие с наблюденията от проучванията при животни.

Специални популации: Не са отбелязани клинично значими разлики между мъже и жени по отношение на AUC или  $C_{max}$ . Фармакокинетичните параметри на ритонавир не се свързват статистически значимо с телесно тегло или ниска телесна маса. Експозицията на ритонавир в плазмата при пациенти на възраст от 50 до 70 години, когато са приети 100 mg в комбинация с лопинавир или при по-високи дози в отсъствието на други протеазни инхибитори е подобно на това, наблюдавано при по-млади пациенти.

Пациенти с увредена чернодробна функция: след многократно приложение на ритонавир при здрави доброволци (500 mg два пъти дневно) и при лица с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh клас A и B, 400 mg два пъти дневно), експозицията на ритонавир след нормализиране на дозата не се различава значително между двете групи.

Пациенти с увредена бъбречна функция: фармакокинетичните параметри на ритонавир не са проучвани при пациенти с бъбречна недостатъчност. Все пак тъй като бъбречният клирънс на ритонавир е незначителен, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очакват промени в тоталния телесен клирънс.

#### Педиатрични пациенти:

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца над 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир, получени след прием на 350 до 400 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, при педиатрични пациенти са сравними с тези, получени при възрастни, приемащи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир е приблизително 1,5 to 1,7 пъти по-бърз при педиатрични пациенти над 2 години, в сравнение с възрастни лица.

Фармакокинетиката на ритонавир в стационарно състояние е оценявана при деца под 2-годишна възраст с HIV инфекция, приемащи дози в диапазона от 350 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно до 450 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно. Концентрациите на ритонавир в това проучване са високо вариабилни и до известна степен по-ниски от тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 600 mg (приблизително 330 mg/m<sup>2</sup>) два пъти дневно. Между дозовите групи, пероралният клирънс (CL/F/m<sup>2</sup>) на ритонавир намалява с възрастта, със средни стойности от 9,0 L/h/m<sup>2</sup> при деца под 3 месечна възраст, 7,8 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 3 и 6 месечна възраст и 4,4 L/h/m<sup>2</sup> при деца между 6 и 24 месечна възраст.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за токсичност при многократно дозиране при животни идентифицират главните таргетни органи – черен дроб, ретина, щитовидна жлеза и бъбреци. Чернодробните промени включват хепатоцелуларни, жлъчни и фагоцитни елементи и се съпровождат от увеличение на чернодробните ензими. Хиперплазия на пигментния епител на ретината и дегенерация на ретината се наблюдават във всички проучвания на ритонавир при гризачи, но не се наблюдават при кучета. Ултраструктурните доказателства предполагат, че тези промени в ретината може да са вторично следствие на фосфолипидоза. Клиничните проучвания не дават доказателства за индуцирани от лекарствения продукт промени в очите при хора. Всички промени в щитовидната жлеза са обратими при преустановяване приема на ритонавир. Клиничните проучвания при хора не показват клинично значими изменения във функционалните тестове на щитовидната жлеза. Промени в бъбреците, включително тубулната дегенерация, хронично възпаление и протеинурия, са установени при плъхове и се счита, че се дължат на видово

специфично спонтанно заболяване. Също така не са констатирани значителни бъбречни аномалии при клиничните проучвания.

Наблюдавани са тератогенни ефекти при плъхове (ембрионален леталитет, понижено телесно фетално тегло, забавяне на вкостяването и висцерални промени, включително забавяне слизането на семенника) най-вече при достигане на токсична доза за майката. При зайци са наблюдавани тератогенни ефекти (ембрионален леталитет, понижени размери на котилото и понижено телесно фетално тегло) при достигане на токсична доза за майката.

Не са установени мутагенни или кластогенни свойства на ритонавир в изследвания *in vitro* и *in vivo*, включително чрез теста на Ames за обратими мутации при бактерии, с използване на *S. typhimurium* и *E. coli*, тест за лимфоми при мишки, микронуклеарен тест при мишки и теста за хромозомни аберации в човешките лимфоцити.

Проучвания на дългосрочната карциногенност на ритонавир, при мишки и плъхове, разкриват туморогенен потенциал, специфичен за тези животински видове, но това не се отнася за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Таблетка:

Коповидон

Сорбитан лаурат

Калциев хидроген фосфат, безводен

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарил фумарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макроголи

Хидроксипропилцелулоза

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Полисорбат 80

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Norvir таблетки се доставят в бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова капачка.

Norvir таблетки се предлага в три вида опаковки:

- 1 бутилка от 30 таблетки
- 1 бутилка от 60 таблетки
- 1 бутилка от 90 таблетки.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/000-007

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение: 26 август 1996

Дата на последно подновяване: 26 август 2006

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

*Само филмирани таблетки*

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

*Меки капсули и перорален разтвор*

Aesica Queensborough Limited, Queensborough, Kent, ME11 5EL, Великобритания

Само меки капсули

Abbott Laboratories S.A., Avenida de Burgos, 91, E-28050 Madrid, Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт в съответствие с изискванията посочени в списъка на европейските референтни дати (EURD - list) и посочени в член 107в (7) от Директива 2001/83/ЕО и публикувани на уеб портала на Европейската агенция по лекарствата.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФЕКТИВНОСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълнява изискваните дейности и намеси посочени в съгласуван ПУР представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за Употреба и всеки План за управление на риска (ПУР) представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба и всички договорени следващи актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава на всеки три години.

Когато подаването на ПДБ и актуализация на ПУР съвпадат, те трябва да бъдат подавани едновременно.

**В допълнение, актуализиран ПУР трябва да се подава:**

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;

- Когато системата за управление на риска се променя, в резултат на нова информация, която може да доведе до съществена промяна на профила полза / риск, или като резултат от достигане на важен етап (свързан с лекарствената безопасност или минимизирането на риска) събитие.

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Не е приложимо

- **Задължение да се извършва след получаване на разрешение мерки**

Не е приложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ Ш**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА НА NORVIR  
ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ – 5 БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 80 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: алкохол (43 % на обем), макроголицерол рицинолеат, пропилен гликол, захарин натрий, оцветител оранжево жълто (E110).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

450 ml перорален разтвор (5 бутилки с 90 ml перорален разтвор всяка)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Защитена от деца запушалка.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.  
Да се използва до датата на изтичане на срока на годност. Да се разклаща добре преди всяка употреба. Ако след разклащане, в разтвора могат да се видят частички или преципитати, пациентът трябва да вземе следващата доза и да се консултира с лекаря за нова доставка.

Да се избягва излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА НА NORVIR  
ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ – 1 БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 80 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: алкохол (43 % на обем), макроголицерол рицинолеат, пропилен гликол, захарин натрий, оцветител оранжево жълто (E110).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 ml перорален разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА  
ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Защитена от деца запушалка.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.  
Да се използва до датата на изтичане на срока на годност. Да се разклаща добре преди всяка употреба. Ако след разклащане, в разтвора могат да се видят частички или преципитати, пациентът трябва да вземе следващата доза и да се консултира с лекаря за нова доставка.

Да се избягва излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**NORVIR ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 80 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: алкохол (43 % на обем), макроглицерол рицинолеат, пропилен гликол, захарин натрий, оцветител оранжево жълто (E110).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

450 ml перорален разтвор (5 бутилки с 90 ml перорален разтвор всяка)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.  
Да се използва до датата на изтичане на срока на годност. Да се разклаща добре преди всяка употреба. Ако след разклащане, в разтвора могат да се видят частички или преципитати, пациентът трябва да вземе следващата доза и да се консултира с лекаря за нова доставка.

Да се избягва излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/001  
EU/1/96/016/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 80 mg/ml перорален разтвор

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**NORVIR МЕКИ КАПСУЛИ ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ – 1 БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg меки капсули  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка мека капсула съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: манитол, макроглицерол рицинолеат, пропилен гликол, хидрокситолуен бутилат (E321), етанол (12 % w/w) (вж. листовката за пациента).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

84 меки капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



Да се съхраняват в хладилник, докато се раздадат на пациента. От пациента не се изисква поставянето в хладилник, ако ще бъдат използвани в рамките на 30 дни и съхранявани под 25°C.

Да се избягва замразяване и излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена..

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg меки капсули

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**NORVIR МЕКИ КАПСУЛИ ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ – 4 БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg меки капсули  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка мека капсула съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: манитол, макроглицерол рицинолеат, пропилен гликол, хидрокситолуен бутилат (E321), етанол (12 % w/w) (вж. листовката за пациента).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

336 меки капсули (4 бутилки с 84 капсули всяка).

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхраняват в хладилник, докато се раздадат на пациента. От пациента не се изисква поставянето в хладилник, ако ще бъдат използвани в рамките на 30 дни и съхранявани под 25°C.

Да се избягва замразяване и излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена..

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg меки капсули

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**NORVIR МЕКИ КАПСУЛИ ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg меки капсули  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка мека капсула съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа: манитол, макроглицерол рицинолеат, пропилен гликол, хидрокситолуен бутилат (Е321), етанол (12 % w/w) (вж. листовката за пациента).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

84 меки капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхраняват в хладилник, докато се раздадат на пациента. От пациента не се изисква поставянето в хладилник, ако ще бъдат използвани в рамките на 30 дни и съхранявани под 25°C.

Да се избягва замразяване и излагане на прекомерна топлина. Бутилката да се пази плътно затворена..

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg филмирани таблетки  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Таблетките Norvir трябва да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/000  
EU/1/96/016/000

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg филмирани таблетки  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg филмирани таблетки

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ - 3  
БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg филмирани таблетки  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 филмирани таблетки (3 бутилки с по 30 таблетки всяка)

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Таблетките Norvir трябва да се приемат с храна.  
Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА  
ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Обезопасена за деца капачка..

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка за предпазване от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Norvir 100 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**NORVIR ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА  
- 3 БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Norvir 100 mg филмирани таблетки  
Ритонавир (Ritonavir)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяка таблетка съдържа 100 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/016/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Norvir 80 mg/ml перорален разтвор

ритонавир (ritonavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва
2. Преди да приемете Norvir
3. Как да приемате Norvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Norvir
6. Допълнителна информация

#### 1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА NORVIR И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Norvir е протеазен инхибитор, използван за контрол на HIV инфекцията. Norvir се прилага в комбинация с други анти-HIV лекарства (антиретровирусни продукти) за контрол на Вашата HIV инфекция. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от лекарства за Вас.

Norvir може да се прилага както в пълната си доза, така и в по-ниски (наречени усилващи ефекта на другите лекарства) дози заедно с други лекарствени продукти.

#### 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ NORVIR

**Не приемайте Norvir**

- Ако сте алергични (свърхчувствителни) към ритонавир или към някоя от останалите съставки на Norvir (вижте точка 6).
- Ако имате тежко чернодробно заболяване.
- Ако вече приемате някое от следните лекарства:
  - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
  - амиодарон, бепридил, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин (използвани за подобряване ритъмните нарушения на сърцето);
  - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
  - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);
  - клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перороален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);
  - клозапин, пимозид (прилагани за лечение на аномалните (необичайни) мисли или чувства);

- петидин, пироксикам, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);- цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- рифабутин (прилаган за предотвратяване/лечение на определени инфекции) \*;- вориконазол (прилаган за лечение на гъбични инфекции)\*;
- симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
- фузидова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
- силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затрудняващо дишането. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар вижте също точка **Прием на други лекарства**);
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да спре правилното действие на Norvir. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).

\* Вашият лекар може да прецени, че е възможно да приемате рифабутин и/или вориконазол с усилваща (по-ниска) доза Norvir, но Norvir не трябва да се приема в пълната си доза, едновременно с тези две лекарства.

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Norvir. Често тези лекарства може да бъдат заменени с други, подходящи за употреба в този случай.

Прочетете също списъка от лекарствата, изискващи специално внимание в точка „Прием на други лекарства” от листовките на другите лекарствени продукти, които приемате.

### **Обърнете специално внимание при лечението с Norvir**

#### **Важна информация**

- Когато Norvir се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарствени продукти. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които Norvir трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Norvir (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Norvir не лекува HIV инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи Norvir може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с HIV инфекцията или СПИН. Ето защо, е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Norvir.
- **Norvir не намалява риска от предаване на HIV на други лица.** Необходимо е предприемането на подходящи предпазни мерки за предотвратяване предаването на заболяването при сексуален контакт (напр. използването на презерватив) или по кръвен път (Вие не трябва да дарявате кръв или да използвате общи игли).

#### **Кажете на Вашия, ако имате или сте имали:**

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.
- **Хепатит В или С** и предшестващо лечение с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално живото-застрашаваща реакция, в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.
- **Хемофилия**, тъй като са налице съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), с цел контролиране (овладяване) на кървенето.



- **Еректилна дисфункция**, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.
- **Диабет, поради наличието на съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.**
- **Бъбречно заболяване, тъй като може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (например протеазни инхибитори).**

**Кажете на Вашия лекар, ако получите:**

- **Промени в разпределението на мастната тъкан** на тялото, натрупване или загуба на мастна тъкан (вижте точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
- Неповлияваща се (персистираща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали полижителното действие на лекарствата, които приемате.
- **Неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка**, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи Norvir може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** – уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), скоро след започване на анти-HIV лечението, може да развият симптоми на вече съществуващи инфекции, за които дори не са знаели. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата HIV инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните нарушения могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства може да развият това заболяване.
- **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни. (Вижте точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
- **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм.** Някои пациенти, приемащи Norvir, може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения
- Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Norvir не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст.

## Прием на други лекарства

Има някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir”. Има някои други лекарства, които може да се приемат, само при определени обстоятелства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Следните предупреждения се отнасят, когато Norvir се приема в пълна доза. Въпреки това, тези предупреждения може да се отнасят и за случаите, когато Norvir се използва в по-ниски дози (за усилване) с други лекарства.

**Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.**

- **Силденафил, тадалафил, варденафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотонията и удължената ерекция. Вие не трябва да приемате Norvir и селденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (вижте също точка 2. Преди да приемете Norvir). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонална артериална хипертония.
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Norvir, за да избегне появата на сърдечни проблеми.
- **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинил естрадиол, тъй като Norvir може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други не-хормонални средства за контрацепция (предпазване от забременяване). Вие може да забележите и неестествено (извън менструалния цикъл) маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и Norvir.
- **Аторвастатин или росулвастатин** (при висок холестерол), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Поговорете с Вашия лекар преди да започнете приема на каквито и да е холестерол-понижаващи лекарства с Norvir (вижте също ‘**Не приемайте Norvir**’ по-горе).
- **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява често за появата на нежелани ефекти.
- **Тразодон** (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани ефекти като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане, в случай на прием с Norvir.
- **Рифампицин и саквинавир** (използвани съответно при туберкулоза и HIV), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб, в случай на прием с Norvir.
- **Босentan** (използван за пулмонална артериална хипертония) тъй като Norvir може да повиши плазмените нива на това лекарство.

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с Norvir, тъй като техните ефекти може да бъдат повишени или понижени, в случай на едновременното им приложение. В някои случаи

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо, Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамина;
- антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин);
- средства за лечение на злокачествени заболявания (напр. дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин);
- антикоагуланти (напр. ривароксабан, варфарин)
- антидепресанти (напр. амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
- противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол);
- антихистамини (напр. лоратадин, фексофенадин);
- антиретровирусни лекарства, включително HIV-протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)
- буспирон, лекарство при тревожност;
- теофилин, салметерол лекарства при астма;
- атоваквон, лекарство използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
- бупренорфин, лекарство използвано за лечение на хронична болка;
- бупропион, лекарство използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
- лекарства за епилепсия (напр. карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
- лекарства за сърце (дигоксин, дизопирамин, мексилетин и антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
- лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, такролимус, еверолимус);
- морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (напр. метадон, фентанил);
- сънотворни „хапчета“ напр. (алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
- транквиланти (напр. халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
- варфарин, използван за разреждане (намаляване гъстотата) на кръвта;
- колхицин, при лечение на подагра.

Norvir не трябва да се прилага с дисулфирам (лекарство, използвано за лечение на алкохолизъм) и метронидазол (лекарство, използвано при някои бактериални инфекции), поради възможността за взаимодействие на тези лекарства със съдържащия се в пероралния разтвор алкохол.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir“.

### **Прием на Norvir с храна и напитки**

За предпочитане е Norvir да се приема с храна. Горчивият вкус на пероралния разтвор Norvir може да бъде подобрен при смесването му с шоколадово мляко. Не смесвайте с вода. Консумирането на солени храни или поемането на течности преди или след приема на пероралния разтвор Norvir, може да спомогне за премахване на остатъчния вкус в устата..

### **Бременност и кърмене**

**Ако мислите, че сте бременна или планирате бременност е много важно да обсъдите това с Вашия лекар.**

Съществува съвсем малко информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Norvir) по време на бременност. Обикновено, бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността, в по-ниска доза (като усилвател),

едновременно с други протеазни инхибитори. Norvir не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти, в сравнение с общата популация.

Не е известно дали Norvir преминава в кърмата. За да се избегне предаването на инфекцията, майките с HIV не трябва да кърмят бебетата си.

### **Шофиране и работа с машини**

Norvir може да причини сънливост и замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Norvir:

Norvir съдържа 43% v/v алкохол и 265,7 mg пропиленгликол. Всеки 1 ml от Norvir перорален разтвор съдържа 344,0 mg алкохол и 265,7 mg на пропилен гликол. Алкохол и пропиленгликол, са потенциално опасни за тези, които страдат от чернодробно заболяване, алкохолизъм, епилепсия, мозъчни увреждания или заболявания, както и за бременни жени и деца. Те могат да променят или увеличат ефекта на другите лекарства.

Norvir съдържа макроголицерол рицинолеат, който може да причини стомашно неразположение и диария.

Norvir съдържа оцветителя оранжево жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

### **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ NORVIR**

Винаги приемайте Norvir точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Този лекарствен продукт се приема през устата, обикновено два пъти дневно всеки ден. За предпочитане е Norvir да се приема с храна.

Разклатете добре бутилката преди всяка употреба. Ако след разклащането в разтвора се виждат частици или неразтворена маса, приемете сладващата доза и потърсете Вашия лекар или фармацевт за получаването на нова опаковка.

Препоръчаните дози Norvir са:

- ако Norvir се използва за усилване на ефектите на други анти-HIV лекарства, обичайната доза за възрастни е 1,25 до 2,5 ml, веднъж или два пъти дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-HIV лекарствата, с които се комбинира Norvir.
- ако Вашият лекар Ви назначи пълната доза, възрастните може да започнат с доза от 3,75 ml сутрин и 3,75 ml 12 часа по-късно, която постепенно да бъде повишавана за период до 14 дни, до достигането на пълната доза от 7,5 ml два пъти дневно. Децата (на възраст между 2 – 12) ще започнат с по-ниска от тази доза и ще продължат повишаването ѝ до достигането на позволената за тяхната възраст доза.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

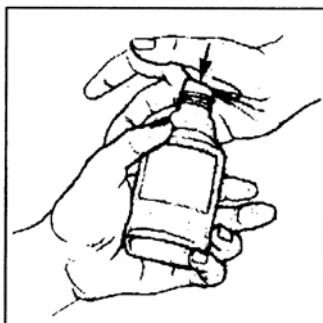
Както всички анти-HIV лекарства, Norvir трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашето заболяване (HIV), независимо от подобрението, което имате. Ако някой нежелан ефект не Ви позволява да продължите приема на Norvir, уведомете незабавно Вашия лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Norvir, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Norvir, докато може да се снабдите с ново количество.

Пероралният разтвор Norvir има вкус, който остава дълго след приема. Вие можете да го приемате самостоятелно или смесен с шоколадово мляко, за подобряване на вкуса. Смесвайте всеки път само една доза и не пропускайте веднага да приемете цялата доза. **Не трябва да смесвате Norvir с нищо друго, преди да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт. Не смесвайте с вода.** Консумирането на солени храни или поемането на течности преди или след приема на пероралния разтвор Norvir, може да спомогне за премахване на остатъчния вкус в устата.

### **Как да премеря правилната доза разтвор?**

Отворете обезопасената за деца капачката, чрез натиск върху нея с длан и завъртане по посока, обратна на часовниковата стрелка, или по посока на стрелката. Поговорете с Вашия фармацевт, ако имате затруднение при отваряне на бутилката.



една мерителна спринцовка е поставена заедно с бутилка Norvir перорален разтвор в кутия и пет мерителни спринцовки са поставени, всяка в кутия с бутилка Norvir перорален разтвор.

Попитайте Вашият фармацевт относно инструкциите за правилна употреба на спринцовката.

След всяко дозиране на Norvir перорален разтвор, извадете буталото от спринцовката. Измиете буталото и спринцовката с домакински сапун и топла вода веднага щом можете; Вие можете да накиснете и двете части в сапунена вода за около 15 минути. Изплакнете спринцовката и буталото с чиста вода. Сглобете спринцовката обратно и изплакнете спринцовката, като няколко пъти пълните с вода и изпразвате спринцовката. Спринцовката трябва да бъде напълно суха преди да бъде използвана за дозиране.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Norvir**

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на “иглички”, ако сте приели прекалено голямо количество Norvir. Ако установите, че сте приели повече от необходимото количество Norvir, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

### **Ако сте пропуснали да приемете Norvir**

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

### **Ако сте спрели приема на Norvir**

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Norvir, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Norvir съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне на развитието на резистентност към лекарствата.

#### 4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Norvir може да предизвика нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите ефекти на Norvir зависят от другите лекарства. Ето защо, е важно да прочетете внимателно раздела с нежелани ефекти в листовките на другите лекарства.

Честотата на представените по-долу възможните нежелани ефекти е определена както следва:

Много чести: засягат повече от 1 на 10 пациенти

Чести: засягат 1 до 10 на 100 пациенти

Нечести: засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти

Редки: засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти

Много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти

С неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена от наличните данни

##### Много чести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>• горна и долна стомашна болка</li><li>• повръщане</li><li>• диария (може да бъде тежка)</li><li>• неразположение (гадене)</li><li>• зачервяване, усещане за топлина</li><li>• главоболие</li><li>• замайване</li><li>• болка в гърлото</li><li>• кашлица</li><li>• разстроен стомах или лошо храносмилане</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• чувство за изтръпване или мравучкане на ръцете, стъпалата или около устните и устата</li><li>• чувство на слабост/умора</li><li>• неприятен вкус в устата</li><li>• увреждане на нервите, което може да причини слабост и болка</li><li>• сърбеж</li><li>• обрив</li><li>• болки в ставите и гърба</li></ul>
--	--

##### Чести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>• алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, надигнати, сърбящи), тежък оток на кожата и други тъкани</li><li>• промени в разредението на мастната тъкан (<b>вижте Нежелани ефекти, свързани с комбинираното антиретровирусно лечение, по-долу</b>)</li><li>• безсъние (инсомния)</li><li>• тревожност</li><li>• повишаване на холестерола</li><li>• повишаване на триглицеридите</li><li>• подагра</li><li>• стомашно кървене</li><li>• възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялото на очите</li><li>• по-често уриниране</li><li>• намалени функции на бъбреците</li><li>• гърчове (припадъци)</li><li>• ниски нива на тромбоцитите в кръвта</li><li>• жажда (обезводняване)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• събиране на газове (метеоризъм)</li><li>• загуба на апетит</li><li>• язва в устата</li><li>• мускулни болки (болка), болезненост или слабост</li><li>• треска</li><li>• загуба на тегло</li><li>• резултати от лабораторни изследвания: промени в резултатите от кръвните тестове (като химично изследване на кръвта и определяне броя на кръвните клетки)</li><li>• обърканост</li><li>• трудно задържане на вниманието</li><li>• слабост</li><li>• замъглено зрение</li><li>• подуване на ръцете и ходилата</li><li>• високо кръвно налягане</li><li>• ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне</li><li>• студени ръце и ходила</li><li>• акне</li></ul>
--	--

• необичайно тежка менструация	
--------------------------------	--

**Нечести нежелани ефекти:**

• инфаркт • диабет	• бъбречна недостатъчност
-----------------------	---------------------------

**Редки нежелани ефекти:**

• тежки или живото-застрашаващи кожни реакции, включително мехури (синдром на Стивън Джонсън, токсична епидермална некролиза))	• сериозни алергични реакции (анафилаксия) • високи нива на кръвната захар
--	---

Уведомете Вашия лекар, ако имате неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка 2.

**Преди да приемете Norvir.**

**Нежеланите ефекти свързани с комбинираното антиретровирусно лечение** може да доведат до промени във формата на тялото, поради преразпределение на мазнините. Това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, увеличение на мастната тъкан в областта на корема (коремче) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни бучки по задната част на врата (“бизонска гърбица”). Причините и дълго-трайните ефекти върху здравето на тези състояния засега не са известни. Комбинираното антиретровирусно лечение може също да причини повишение на млечната киселина и кръвната захар, повишение на мазнините в кръвта и инсулинова резистентност (недостатъчна ефективност на инсулина).

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Докладвани са случаи на захарен диабет или повишаване на кръвната захар при пациенти, приемащи Norvir или други протеазни инхибитори.

Има съобщения за абнормни стойности при изследване на чернодробната функция, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи Norvir. Някои от индивидите са имали други заболявания или са приемали други лекарствени продукти. При лицата със съпътстващо чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, отпадналост или слабост, особено при пациентите приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи, тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако след прием на Norvir имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

**Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.**

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ NORVIR**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте пероралния разтвор Norvir след срока на годност отбелязан върху бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилките с перорален разтвор Norvir трябва да се съхраняват под 25°C. Не съхранявайте пероралния разтвор Norvir в хладилник или при прекалено висока или ниска температура (например в колата при много горещо или студено време или във фризер).

Важно е да съхранявате Norvir в оригиналната бутилка. Не го прехвърляйте в друг съд.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Norvir**

- Активното вещество е ритонавир. Всеки ml Norvir съдържа 80 mg ритонавир.
- Другите съставки са алкохол, пречистена вода, макроглицерол рицинолеат, пропилен гликол, захарин натрий, безводна лимонена киселина, ментово масло, ароматизатор крем карамел и оцветител оранжево жълто E110.

### **Как изглежда Norvir и какво съдържа опаковката**

Norvir перорален разтвор се предлага в бутилки с цвят на кехлибар, съдържащи 90 ml разтвор.

Norvir перорален разтвор се предлага в два вида опаковки:

-1 бутилка от 90 ml и 7,5 ml мерителна спринцовка;

-5 бутилки от 90 ml (450 ml) и пет 7,5 ml мерителни спринцовки

Възможно е не всички опаковки да са налични на пазара.

Norvir се предлага и под формата на капсули, съдържащи 100 mg ритонавир и като филмирани таблетки съдържащи 100 mg ритонавир.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

### **Производител**

Aesica Queenborough Limited  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:



**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБОТ ПродъкТс ЕООД  
Тел.:+359 02 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: +371 67605580

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 21 0 9985 222

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**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**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 81 55 99 20

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 319 12 00

**Portugal**

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

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: +386 (1)23 63 160

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AbbVie OY  
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Sverige**

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

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: +371 67605580

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: +371 67605580

**Дата на последно одобрение на листовката {мм /ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА): <http://www.emea.europa.eu>

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Norvir 100 mg меки капсули

#### ритонавир (ritonavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва
2. Преди да приемете Norvir
3. Как да приемате Norvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Norvir
6. Допълнителна информация

## 2. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА NORVIR И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Norvir е протеазен инхибитор, използван за контрол на HIV инфекцията. Norvir се прилага в комбинация с други анти-HIV лекарства (антиретровирусни продукти) за контрол на Вашата HIV инфекция. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от лекарства за Вас.

Norvir може да се прилага както в пълната си доза, така и в по-ниски (наречени усилващи ефекта на другите лекарства) дози заедно с други лекарствени продукти.

## 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ NORVIR

**Не приемайте Norvir**

- Ако сте алергични (свързчувствителни) към ритонавир или към някоя от останалите съставки на Norvir (вижте точка 6).
- Ако имате тежко чернодробно заболяване.
- Ако вече приемате някое от следните лекарства:
  - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
  - амиодарон, бепридил, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин (използвани за подобряване ритъмните нарушения на сърцето);
  - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
  - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);
  - клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перороален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);

- клозапин, пимозид (прилагани за лечение на анормалните (необичайни) мисли или чувства);
- петидин, пироксикам, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);
- цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- рифабутин (прилаган за предотвратяване/лечение на определени инфекции) \*;
- вориконазол (прилаган за лечение на гъбични инфекции)\*;
- симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
- фузидинова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
- силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затрудняващо дишането. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар (вижте също точка Прием на други лекарства);
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да спре правилното действие на Norvir. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).

\* Вашият лекар може да прецени, че е възможно да приемате рифабутин и/или вориконазол с усилваща (по-ниска) доза Norvir, но Norvir не трябва да се приема в пълната си доза, едновременно с тези две лекарства.

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Norvir. Често тези лекарства може да бъдат заменени с други, подходящи за употреба в този случай.

Прочетете също списъка от лекарствата, изискващи специално внимание в точка „Прием на други лекарства” от листовките на другите лекарствени продукти, които приемате.

## **Обърнете специално внимание при лечението с Norvir**

### **Важна информация**

- Когато Norvir се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарствени продукти. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които Norvir трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Norvir (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Norvir не лекува HIV инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи Norvir може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с HIV инфекцията или СПИН. Ето защо, е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Norvir.
- Norvir **не намалява риска от предаване на HIV на други лица**. Необходимо е предприемането на подходящи предпазни мерки за предотвратяване предаването на заболяването при сексуален контакт (напр. използването на презерватив) или по кръвен път (Вие не трябва да дарявате кръв или да използвате общи игли).

### **Кажете на Вашия, ако имате или сте имали:**

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.
- **Хепатит В или С** и предшестващо лечение с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално животно-застрашаваща реакция, в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно

провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.

- **Хемофилия**, тъй като са налице съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), с цел контролиране (овладяване) на кървенето.
- **Еректилна дисфункция, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.**
- **Диабет, поради наличието на съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.**
- **Бъбречно заболяване**, тъй като може да е необходимо Вашия лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (като напр. протеазни инхибитори).

**Кажете на Вашия лекар, ако получите:**

- **Промени в разпределението на мастната тъкан на тялото, натрупване или загуба на мастна тъкан (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции).**
- Неповлияваща се (персистираща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали полжителното действие на лекарствата, които приемате.
- Неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи Norvir може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** – уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), скоро след започване на анти-HIV лечението, може да развият симптоми на вече съществуващи инфекции, за които дори не са знаели. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата HIV инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства може да развият това заболяване.
- **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни. (Вижте точка 4. Възможни нежелани реакции).
- **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм.** Някои пациенти приемащи Norvir може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения

- Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст.

### **Прием на други лекарства**

Има някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir”. Има някои други лекарства, които може да се приемат, само при определени обстоятелства, описани по-долу. **МОЛЯ**, Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Следните предупреждения се отнасят, когато Norvir се приема в пълна доза. Въпреки това, тези предупреждения може да се отнасят и за случаите, когато Norvir се използва в по-ниски дози (за усиляване) с други лекарства.

### **Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.**

- **Силденафил, тадалафил, варденафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотонията и удължената ерекция. Вие не трябва да приемате Norvir и селденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (вижте също точка 2. **Преди да приемете Norvir**). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонарна артериална хипертензия.
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Norvir, за да избегне появата на сърдечни проблеми.
- **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинил естрадиол, тъй като Norvir може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други не-хормонални средства за контрацепция (предпазване от забременяване). Вие може да забележите и неестествено (извън менструалния цикъл) маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и Norvir.
- **Аторвастатин или росулвастатин** (при висок холестерол), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Поговорете с Вашия лекар преди да започнете приема на каквито и да е холестерол-понижаващи лекарства с Norvir (вижте също **‘Не приемайте Norvir’** по-горе).
- **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява често за появата на нежелани ефекти.
- **Тразодон** (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани ефекти като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане, в случай на прием с Norvir.
- **Рифампицин и саквинавир** (използвани съответно при туберкулоза и HIV), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб, в случай на прием с Norvir.

- **Босентан** (използван за пулмонарна артериална хипертония) като Norvir може да повиши плазмените нива на това лекарство.

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с Norvir, тъй като техните ефекти може да бъдат повишени или понижени, в случай на едновременното им приложение. В някои случаи Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо, Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамина;
  - антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин);
  - средства за лечение на злокачествени заболявания (напр. дазатинив, нилотиниб, винкристин, винбластин);
  - антикоагуланти (напр. ривароксабан, варфарин)
  - антидепресанти (напр. амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
  - противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол);
  - антихистамини (напр. лоратадин, фексофенадин);
  - антиретровирусни лекарства, включително HIV-протеазни инхибитори и не-нуклеозидни;
  - инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)]
  - буспирон, лекарство при тревожност;
  - теофилин, салметерол лекарства при астма;
  - атоваквон, лекарство използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
  - бупренорфин, лекарство използвано за лечение на хронична болка;
  - бупропион, лекарство използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
  - лекарства за епилепсия (напр. карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
  - лекарства за сърце (дигоксин, дизопирамин, мексилетин и антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
  - лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, такролимус, еверолимус);
  - морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (напр. метадон, фентанил);
  - сънотворни „хапчета“ напр. (алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
  - транквиланти (напр. халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
  - варфарин, използван за разреждане (намаляване гъстотата) на кръвта
- Колхицин при лечение на подагра.

Norvir не трябва да се прилага с дисулфирам (лекарство, използвано за лечение на алкохолизъм) и метронидазол (лекарство, използвано при някои бактериални инфекции), поради възможността за взаимодействие на тези лекарства със съдържащия се в пероралния разтвор алкохол.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir“.

### **Прием на Norvir с храна и напитки**

За предпочитане е Norvir да се приема с храна. Горчивият вкус на пероралния разтвор Norvir може да бъде подобрен при смесването му с шоколадово мляко. Не смесвайте с вода. Консумирането на солени храни или поемането на течности преди или след приема на пероралния разтвор Norvir, може да спомогне за премахване на остатъчния вкус в устата..

### **Бременност и кърмене**

**Ако мислите, че сте бременна или планирате бременност е много важно да обсъдите това с Вашия лекар.**

Съществува съвсем малко информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Norvir) по време на бременност. Обикновено, бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността, в по-ниска доза (като усилвател), едновременно с други протеазни инхибитори. Norvir не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти, в сравнение с общата популация.

Не е известно дали Norvir преминава в кърмата. За да се избегне предаването на инфекцията, майките с HIV не трябва да кърмят бебтата си.

### **Шофиране и работа с машини**

Norvir може да причини сънливост и замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на Norvir**

Този лекарствен продукт съдържа малко количество етанол (алкохол), по-малко от 100 mg за максимална доза от 600 mg.

Norvir съдържа макроглицеролов рицинолеат, който може да причини стомашно неразположение и диария.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ NORVIR**

Винаги приемайте Norvir точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Този лекарствен продукт се приема през устата, обикновено два пъти дневно всеки ден. За предпочитане е Norvir да се приема с храна.

Препоръчаните дози Norvir са:

- ако Norvir се използва за усилване на ефектите на други анти-HIV лекарства, обичайната доза за възрастни е 1 до 2 капсули, веднъж или два пъти дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-HIV лекарствата, с които се комбинира Norvir.
- ако Вашият лекар Ви назначи пълната доза, възрастните може да започнат с доза от 3 капсули сутрин и 3 капсули 12 часа по-късно, която постепенно да бъде повишавана за период до 14 дни, до достигането на пълната доза от 6 капсули два пъти дневно. Децата (на възраст между 2 – 12) ще започнат с по-ниска от тази доза и ще продължат повишаването ѝ до достигането на позволената за тяхната възраст доза.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

Както всички анти-HIV лекарства, Norvir трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашето заболяване (HIV), независимо от подобрението, което имате. Ако някой нежелан ефект не Ви позволява да продължите приема на Norvir, уведомете незабавно Вашия лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Norvir, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Norvir, докато може да се снабдите с ново количество.



#### Ако сте приели повече от необходимата доза Norvir

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на “иглички”, ако сте приели прекалено голямо количество Norvir. Ако установите, че сте приели повече от необходимото количество Norvir, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

#### Ако сте пропуснали да приемете Norvir

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### Ако сте спрели приема на Norvir

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Norvir, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Norvir съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне развитието на резистентност към лекарствата.

## 4 ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Norvir може да предизвика нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите ефекти на Norvir зависят от другите лекарства. Ето защо, е важно да прочетете внимателно раздела с нежелани ефекти в листовките на другите лекарства.

Честотата на представените по-долу възможните нежелани ефекти е определена както следва:

Много чести: засягат повече от 1 на 10 пациенти

Чести: засягат 1 до 10 на 100 пациенти

Нечести: засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти

Редки: засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти

Много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти

С неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена от наличните данни

#### Много чести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>горна или долна стомашна болка</li><li>повръщане</li><li>диария (може да бъде тежка)</li><li>неразположение (гадене)</li><li>зачервяване, усещане за топлина</li><li>главоболие</li><li>замайване</li><li>болка в гърлото</li><li>кашлица</li><li>разстроен стомах или лошо храносмилане</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>чувство за изтръпване или мравучкане на ръцете, стъпалата или около устните и устата</li><li>чувство на слабост/умора</li><li>неприятен вкус в устата</li><li>увреждане на нервите, което може да причини слабост и болка</li><li>сърбеж</li><li>обрив</li><li>болки в ставите и гърба</li></ul>
--	--

#### Чести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, надигнати, сърбящи), тежък оток на кожата и други тъкани</li><li>промени в разределението на мастната тъкан (вижте <b>Нежелани ефекти, свързани с комбинираното</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>събиране на газове (метеоризъм)</li><li>загуба на апетит</li><li>язва в устата</li><li>мускулни болки (болка), болезненост или слабост</li><li>треска</li></ul>
---	---

<p><b>антиретровирусно лечение, по-долу)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• безсъние (инсомия)</li> <li>• тревожност</li> <li>• повишаване на холестерола</li> <li>• повишаване на триглицеридите</li> <li>• подагра</li> <li>• стомашно кървене</li> <li>• възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялото на очите</li> <li>• по-често уриниране</li> <li>• намалени функции на бъбреците</li> <li>• гърчове (припадъци)</li> <li>• ниски нива на тромбоцитите в кръвта</li> <li>• жажда (обезводняване)</li> <li>• необичайно тежка менструация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• загуба на тегло</li> <li>• резултати от лабораторни изследвания: промени в резултатите от кръвните тестове (като химично изследване на кръвта и определяне броя на кръвните клетки)</li> <li>• обърканост</li> <li>• трудно задържане на вниманието</li> <li>• слабост</li> <li>• замъглено зрение</li> <li>• подуване на ръцете и ходилата</li> <li>• високо кръвно налягане</li> <li>• ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне</li> <li>• студени ръце и ходила</li> <li>• акне</li> </ul>
--	--

**Нечести нежелани ефекти:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• инфаркт</li> <li>• диабет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• бъбречна недостатъчност</li> </ul>
---	---

**Редки нежелани ефекти:**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• тежки или живото-застрашаващи кожни реакции, включително мехури (синдром на Стивън Джонсън,токсична епидермална некролиза)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сериозни алергични реакции (анафилаксия)</li> <li>• високи нива на кръвната захар</li> </ul>
--	---

Уведомете Вашия лекар, ако имате неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка **2 ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ NORVIR**.

**Нежеланите ефекти свързани с комбинираното антиретровирусно лечение** може да доведат до промени във формата на тялото, поради преразпределение на мазнините. Това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, увеличение на мастната тъкан в областта на корема (коремче) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни бучки по задната част на врата (“бизонска гърбица”). Причините и дълго-трайните ефекти върху здравето на тези състояния засега не са известни. Комбинираното антиретровирусно лечение може също да причини повишение на млечната киселина и кръвната захар, повишение на мазнините в кръвта и инсулинова резистентност (недостатъчна ефективност на инсулина).

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Докладвани са случаи на захарен диабет или повишаване на кръвната захар при пациенти, приемащи Norvir или други протеазни инхибитори.

Има съобщения за абнормни стойности при изследване на чернодробната функция, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи Norvir. Някои от индивидите са имали други заболявания или са приемали други лекарствени продукти. При

лицата със съпътстващо чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, отпадналост или слабост, особено при пациентите приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи, тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако след прием на Norvir имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

**Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.**

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ NORVIR

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Norvir след срока на годност отбелязан върху бутилката или от бутилка, съхранявана извън хладилник за повече от 30 дни. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Norvir меки капсули трябва да се съхраняват в хладилник (2° - 8°C), докато се раздадат. Не е необходимо съхранение в хладилник, ако ще се използват в рамките на 30 дни, при съхранение под 25°C. Не съхранявайте меките капсули Norvir при много висока, или много ниска температура (например в колата при много горещо или много студено време, нито във фризер). Важно е да съхранявате Norvir в оригиналната бутилка. Не го прехвърляйте в друг съд.

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Norvir

- Активното вещество е ритонавир. Всяка капсула съдържа 100 mg ритонавир.
- Другите съставки са алкохол, олеинова киселина, хидрокситолуен бутилат (E321) и макроглицерол рицинолеат.
- Съставът на самата капсулата е: желатин, “специален сорбитол” (т.е. сорбитол, сорбитолови анхидриди и манитол), глицерин, титанов диоксид (бял цвят), средновеижни триглицериди, лецитин и черно мастило, съдържащо пропилен гликол, черен железен оксид, поливинил ацетат фталат, полиетилен гликол 400 и амониев хидроксид.

### Как изглежда Norvir и какво съдържа опаковката

Norvir меки капсули са бели с “Abbott A” и код “DS100”, отпечатани върху капсулата с черно мастило.

Norvir меки капсули се предлага в два вида опаковки:

- 1 бутилка с 84 капсули (84 капсули)
- 4 бутилки, всяка съдържаща 84 капсули (336 капсули)

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Norvir се предлага и под формата на перорален разтвор, съдържащ 80 mg/ml ритонавир и като филмирани таблетки съдържащи 100 mg ritonavir.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

### **Производители**

Aesica Queenborough Limited  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Обединено Кралство

Abbott Laboratories S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Испания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.: +359 02 44 55 400

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

#### **Danmark**

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

#### **Nederland**

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

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 81 55 99 20

#### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: +371 67605580

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 21 0 9985 222

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**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**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: +371 67605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: +371 67605580

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 319 12 00

**Portugal**

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

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: +386 (1)23 63 160

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AbbVie OY  
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Дата на последно одобрение на листовката {MM /ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Norvir 100 mg филмирани таблетки

#### ритонавир (ritonavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

**В тази листовка:**

1. Какво представлява Norvir и за какво се използва
2. Преди да приемете Norvir
3. Как да приемате Norvir
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Norvir
6. Допълнителна информация

### 3. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА NORVIR И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Norvir е протеазен инхибитор, използван за контрол на HIV инфекцията. Norvir се прилага в комбинация с други анти-HIV лекарства (антиретровирусни продукти) за контрол на Вашата HIV инфекция. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от лекарства за Вас.

Norvir може да се прилага както в пълната си доза, така и в по-ниски (наречени усилващи ефекта на другите лекарства) дози заедно с други лекарствени продукти.

### 2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ NORVIR

**Не приемайте Norvir**

- Ако сте алергични (свърхчувствителни) към ритонавир или към някоя от останалите съставки на Norvir (вижте точка 6).
- Ако имате тежко чернодробно заболяване.
- Ако вече приемате някое от следните лекарства:
  - астемизол или терфенадин (обикновено използвани за лечение на алергични симптоми тези лекарства може да се отпускат и без рецепта);
  - амиодарон, бепридил, енкаинид, флекаинид, пропафенон, хинидин (използвани за подобряване ритъмните нарушения на сърцето);
  - дихидроерготамин, ерготамин (използвани за лечение на мигренозно главоболие);
  - ергоновин, метилергоновин (прилагани за спиране на прекомерното кървене, което може да настъпи след раждане или аборт);

- клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, триазолам или перороален (приеман през устата) мидазолам (използвани за подпомагане на Вашия сън и/или за облекчаване на тревожността);
- клозапин, пимозид (прилагани за лечение на анормалните (необичайни) мисли или чувства);
- петидин, пироксикам, пропоксифен (използвани за облекчаване на болка);
- цизаприд (прилаган за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- рифабутин (прилаган за предотвратяване/лечение на определени инфекции) \*;
- вориконазол (прилаган за лечение на гъбични инфекции)\*;
- симвастатин, ловастатин (прилагани за понижаване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (прилаган за лечение на увеличението на простатната жлеза);
- фузидинова киселина (прилагана за лечение на бактериални инфекции);
- силденафил в случай, че страдате от белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония, затрудняващо дишането. Пациентите без това заболяване може да приемат силденафил при импотентност (еректилна дисфункция) под наблюдението на техния лекар (вижте също точка Прием на други лекарства);
- продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да спре правилното действие на Norvir. Жълтият кантарион често се използва в растителни лекарствени продукти, които може сами да закупите (без рецепта).

\* Вашият лекар може да прецени, че е възможно да приемате рифабутин и/или вориконазол с усилваща (по-ниска) доза Norvir, но Norvir не трябва да се приема в пълната си доза, едновременно с тези две лекарства.

Ако в момента приемате някое от тези лекарства, помолете Вашия лекар да го смени с друго лекарство, докато приемате Norvir. Често тези лекарства може да бъдат заменени с други, подходящи за употреба в този случай.

Прочетете също списъка от лекарствата, изискващи специално внимание в точка „Прием на други лекарства” от листовките на другите лекарствени продукти, които приемате.

### **Обърнете специално внимание при лечението с Norvir**

#### **Важна информация**

- Когато Norvir се приема в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е важно внимателно да прочетете и приложените листовки на другите лекарствени продукти. В тях може да има допълнителна информация относно случаите, в които Norvir трябва да бъде избягван. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно Norvir (ритонавир) или другите предписани лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Norvir не лекува HIV инфекцията или СПИН.
- Хората, приемащи Norvir може да продължат да развиват инфекцията или други заболявания, свързани с HIV инфекцията или СПИН. Ето защо, е важно да останете под лекарско наблюдение по време на приема на Norvir.

- **Norvir не намалява риска от предаване на HIV на други лица.** Необходимо е предприемането на подходящи предпазни мерки за предотвратяване предаването на заболяването при сексуален контакт (напр. използването на презерватив) или по кръвен път (Вие не трябва да дарявате кръв или да използвате общи игли).

**Кажете на Вашия, ако имате или сте имали:**

- Анамнеза (данни) за **чернодробно заболяване**.
- **Хепатит В или С** и предшестващо лечение с комбинация от антиретровирусни средства, поради наличието на повишен риск от тежка и потенциално живото-застрашаваща реакция, в резултат на ефекта върху черния дроб. Може да е необходимо редовно провеждане на кръвни изследвания за проследяване правилната функция на Вашия черен дроб.
- **Хемофилия**, тъй като са налице съобщения за повишено кървене при пациентите с хемофилия, приемащи този вид лекарства (протеазни инхибитори). Причината за това не е известна. Вие може да се нуждаете от допълнително лекарство, което да подпомогне съсирването на кръвта (фактор VIII), с цел контролиране (овладяване) на кървенето.
- **Еректилна дисфункция**, тъй като лекарствата, използвани за лечение на еректилна дисфункция, може да доведат до появата на хипотония и удължена ерекция.
- **Диабет**, поради наличието на съобщения за влошаване или развитието на диабет (захарен диабет) при някои от пациентите, приемащи протеазни инхибитори.
- **Бъбречно заболяване**, тъй като може да е необходимо Вашия лекар да промени дозата на другите лекарства, които приемате (напр. протеазни инхибитори).

**Кажете на Вашия лекар, ако получите:**

- **Промени в разпределението на мастната тъкан на тялото, натрупване или загуба на мастна тъкан (вижте точка 4. Възможни нежелани реакции).**
- Неповлияваща се (персистираща) **диария или повръщане**, тъй като това може да намали полжителното действие на лекарствата, които приемате.
- **Неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка**, тъй като това може да бъдат признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит). Някои пациенти, приемащи Norvir може да развият сериозни проблеми от страна на панкреаса. Ако това се случи с Вас, уведомете Вашия лекар възможно най-бързо.
- **Симптоми на инфекция** – уведомете незабавно Вашия лекар. Някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), скоро след започване на анти-HIV лечението, може да развият симптоми на вече съществуващи инфекции, за които дори не са знаели. Предполага се, че това се дължи на подобряване на имунния отговор на организма и подпомагането му да се бори с тези инфекции.
- След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата HIV инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, могат да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания могат да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото,



- сърцебиене, тремор или хиперактивност, моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост на ставите, болки** (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение. Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да бъде признак на проблем, водещ до разрушаване на костта (остеонекроза). Някои от пациентите, приемащи няколко антиретровирусни лекарства може да развият това заболяване.
  - **Мускулна болка, чувствителност или слабост**, особено при комбинирано лечение, включващо протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни. (Вижте точка 4. **Възможни нежелани реакции**).
  - **Замаяност, световъртеж, прималяване или нарушение на сърдечния ритъм.** Някои пациенти приемащи Norvir може да имат промени в електрокардиограмата (ЕКГ). Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечни или проводни нарушения
  - Ако имате някакви други здравословни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар, възможно най-скоро.

Norvir не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст.

### Прием на други лекарства

Има някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir“. Има някои други лекарства, които може да се приемат, само при определени обстоятелства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Следните предупреждения се отнасят, когато Norvir се приема в пълна доза. Въпреки това, тези предупреждения може да се отнасят и за случаите, когато Norvir се използва в по-ниски дози (за усиляване) с други лекарства.

**Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства, тъй като това изисква специално внимание.**

- **Силденафил, тадалафил, варденафил** при импотентност (еректилна дисфункция). Може да е необходимо намаляване на дозата и честотата на прием на тези лекарства за избягване на хипотонията и удължената ерекция. Вие не трябва да приемате Norvir и селденафил, в случай че страдате от белодробна артериална хипертония (вижте също точка 2. **Преди да приемете Norvir**). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тадалафил за пулмонална артериална хипертензия.
- **Дигоксин** (лекарство за сърце). Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да адаптира дозата на дигоксин и да проследява състоянието Ви по време на приема на дигоксин и Norvir, за да избегне появата на сърдечни проблеми
  - **Хормонални контрацептиви**, съдържащи етинил естрадиол, тъй като Norvir може да намали ефективността на тези лекарства. Вместо това се препоръчва използването на презерватив или други не-хормонални средства за контрацепция (предпазване от забременяване). Вие може да забележите и неестествено (извън менструалния цикъл) маточно кървене, в случай че приемате този вид хормонални контрацептиви и Norvir.
  - **Аторвастатин или росулвастатин** (при висок холестерол), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта. Поговорете с Вашия лекар преди да започнете приема на каквито и да е холестерол-понижаващи лекарства с Norvir (вижте

също 'Не приемайте Norvir' по-горе).

- **Стероиди** (напр. дексаметазон, флутиказон пропионат, преднизолон), тъй като Norvir може да повиши нивата на тези лекарства в кръвта, което от своя страна да доведе до синдрома на Кушинг (заобляне на лицето) и понижено образуване на хормона кортизол. Вашият лекар може да реши да намали дозата на стероидите или да Ви проследява по-често за появата на нежелани ефекти.
- **Тразодон (лекарство при депресия), поради възможност от появата на нежелани ефекти като гадене, замаяност, ниско кръвно налягане и припадане, в случай на прием с Norvir.**
- **Рифампицин и саквинавир (използвани съответно при туберкулоза и HIV), поради възможност от появата на сериозно увреждане на черния дроб, в случай на прием с Norvir**
- **Босentan (използван за пулмонална артериална хипертония) тъй като Norvir може да повиши плазмените нива на това лекарство.**

Съществуват лекарства, които не трябва да се смесват с Norvir, тъй като техните ефекти може да бъдат повишени или понижени, в случай на едновременното им приложение. В някои случаи Вашият лекар може да прецени, че е необходимо провеждането на определени изследвания, промяна на дозата или редовното Ви проследяване. Ето защо, Вие трябва да уведомите Вашия лекар за всички лекарства, които приемате, включително тези отпускани без рецепта, за всички растителни продукти, като е особено важно да споменете следните:

- амфетамин или производни на амфетамина;
- антибиотици (напр. еритромицин, кларитромицин);
- средства за лечение на злокачествени заболявания (напр. дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин);
- антикоагуланти (напр. ривароксабан, варфарин)
- антидепресанти (напр. амитриптилин, дезипрамин, флуоксетин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон);
- противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол);
- антихистамини (напр. лоратадин, фексофенадин);
- антиретровирусни лекарства, включително HIV-протеазни инхибитори и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)]
- буспирон, лекарство при тревожност;
- теофилин, салметерол лекарства при астма;
- атоваквон, лекарство използвано при лечение на някои видове пневмония и малария;
- бупренорфин, лекарство използвано за лечение на хронична болка;
- бупропион, лекарство използвано за подпомагане отказването от тютюнопушене;
- лекарства за епилепсия (напр. карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин, фенитоин);
- лекарства за сърце (дигоксин, дизопирамин, мексилетин и антагонисти на калциевите канали, като амлодипин, дилтиазем и нифедипин);
- лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, такролимус, еверолимус);
- морфин и подобни на морфина лекарства, използвани за лечение на силна болка (напр. метадон, фентанил);
- сънотворни „хапчета” напр. (алпразолам, золпидем), както и мидазолам, приложен под формата на инжекция;
- транквиланти (напр. халоперидол, рисперидон, тиоридазин);
- варфарин, използван за разреждане (намаляване гъстотата) на кръвта
- колхицин при лечение на подагра.

Norvir не трябва да се прилага с дисулфирам (лекарство, използвано за лечение на алкохолизъм) и метронидазол (лекарство, използвано при някои бактериални инфекции), поради

възможността за взаимодействие на тези лекарства със съдържащия се в пероралния разтвор алкохол.

Съществуват някои лекарства, които не може да приемате с Norvir при никакви обстоятелства. Те са изброени по-горе в точка 2, под „Не приемайте Norvir“.

### **Прием на Norvir с храна и напитки**

Norvir таблетки трябва да се приема с храна..

### **Бременност и кърмене**

**Ако мислите, че сте бременна или планирате бременност е много важно да обсъдите това с Вашия лекар.**

Съществува съвсем малко информация относно приложението на ритонавир (активното вещество в Norvir) по време на бременност. Обикновено, бременните жени са приемали ритонавир след първите три месеца от бременността, в по-ниска доза (като усилвател), едновременно с други протеазни инхибитори. Norvir не е показал повишаване на риска от развитие на вродени дефекти, в сравнение с общата популация.

Не е известно дали Norvir преминава в кърмата. За да се избегне предаването на инфекцията, майките с HIV не трябва да кърмят бебетата си.

### **Шофиране и работа с машини**

Norvir може да причини сънливост и замаяност. Ако това се случи с Вас, не шофирайте и не работете с машини.

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ NORVIR**

Винаги приемайте Norvir точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Този лекарствен продукт се приема през устата, обикновено два пъти дневно всеки ден. Таблетките Norvir трябва да се приема с храна, тъй като това може да повлияе абсорбцията на Norvir от Вашия организъм.

Важно е таблетките Norvir да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или раздробяват
--

Препоръчаните дози Norvir са:

- ако Norvir се използва за усилване на ефектите на други анти-HIV лекарства, обичайната доза за възрастни е 1 до 2 таблетки, веднъж или два пъти дневно. За по-подробна информация относно препоръките за дозиране, включително за тези при деца, вижте листовката на анти-HIV лекарствата, с които се комбинира Norvir.
- ако Вашият лекар Ви назначи пълната доза, възрастните може да започнат с доза от 3 таблетки сутрин и 3 таблетки 12 часа по-късно, която постепенно да бъде повишавана за период до 14 дни, до достигането на пълната доза от 6 таблетки два пъти дневно (общо 1 200 mg дневно). Децата (на възраст между 2 – 12) ще започнат с по-ниска от тази доза и ще продължат повишаването ѝ до достигането на позволената за тяхната възраст доза.

Вашият лекар ще Ви даде необходимите съвети относно дозата, която трябва да приемате.

Както всички анти-HIV лекарства, Norvir трябва да се приема всеки ден, за подпомагане контрола на Вашето заболяване (HIV), независимо от подобрението, което имате. Ако някой нежелан ефект не Ви позволява да продължите приема на Norvir, уведомете незабавно Вашия

лекар. Ако имате епизоди на диария, Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнително наблюдение.

Винаги трябва да имате на разположение достатъчно Norvir, за да не се окажете изведнъж без лекарство. Когато пътувате или трябва да останете в болница, уверете се, че ще имате достатъчно Norvir, докато може да се снабдите с ново количество.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Norvir**

Може да се появи мравучкане, изтръпване или усещане на “иглички”, ако сте приели прекалено голямо количество Norvir. Ако установите, че сте приели повече от необходимото количество Norvir, незабавно потърсете Вашия лекар или спешна медицинска помощ в най-близкото болнично заведение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Norvir**

Ако пропуснете доза, приемете пропуснатата доза, възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### **Ако сте спрели приема на Norvir**

Дори да се чувствате по-добре, не спирайте приема на Norvir, без да сте го обсъдили с Вашия лекар. Приемът на Norvir съгласно направените препоръки ще Ви даде най-голяма възможност за забавяне на развитието на резистентност към лекарствата.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, Norvir може да предизвика нежелани ефекти, въпреки че не всеки ги получава. Освен това, когато се прилага с други антиретровирусни лекарства, нежеланите ефекти на Norvir зависят от другите лекарства. Ето защо, е важно да прочетете внимателно раздела с нежелани ефекти в листовките на другите лекарства.

Честотата на представените по-долу възможните нежелани ефекти е определена както следва:

Много чести: засягат повече от 1 на 10 пациенти

Чести: засягат 1 до 10 на 100 пациенти

Нечести: засягат 1 до 10 на 1 000 пациенти

Редки: засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти

Много редки: засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти

С неизвестна честота: честотата не може да бъде оценена от наличните данни

#### **Много чести нежелани ефекти:**

<ul style="list-style-type: none"><li>• горна и долна стомашна болка</li><li>• повръщане</li><li>• диария (може да бъде тежка)</li><li>• неразположение (гадене)</li><li>• зачервяване, усещане за топлина</li><li>• главоболие</li><li>• замайване</li><li>• болка в гърлото</li><li>• кашлица</li><li>• разстроен стомах или лошо храносмилане</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• чувство за изтръпване или мравучкане на ръцете, стъпалата или около устните и устата</li><li>• чувство на слабост/умора</li><li>• неприятен вкус в устата</li><li>• увреждане на нервите, което може да причини слабост и болка</li><li>• сърбеж</li><li>• обрив</li><li>• болки в ставите и гърба</li></ul>
--	--

### Чести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>• алергични реакции, включително кожни обриви (може да бъдат червени, надигнати, сърбящи), тежък оток на кожата и други тъкани</li><li>• промени в разредението на мастната тъкан (вижте <b>Нежелани ефекти, свързани с комбинираното антиретровирусно лечение</b>, по-долу)</li><li>• безсъние (инсомия)</li><li>• тревожност</li><li>• повишаване на холестерола</li><li>• повишаване на триглицеридите</li><li>• подагра</li><li>• стомашно кървене</li><li>• възпаление на черния дроб и пожълтяване на кожа или бялото на очите</li><li>• по-често уриниране</li><li>• намалени функции на бъбреците</li><li>• гърчове (припадъци)</li><li>• ниски нива на тромбоцити в кръвта</li><li>• жажда (обезводняване)</li><li>• необичайно тежка менструация</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• събиране на газове (метеоризъм)</li><li>• загуба на апетит</li><li>• язва в устата</li><li>• мускулни болки (болка) болезненост или слабост</li><li>• треска</li><li>• загуба на тегло</li><li>• резултати от лабораторни изследвания: промени в резултатите от кръвните тестове (като химично изследване на кръвта и определяне броя на кръвните клетки)</li><li>• обърканост</li><li>• трудно задържане на вниманието</li><li>• слабост</li><li>• замъглено зрение</li><li>• подуване на ръцете и ходилата</li><li>• високо кръвно налягане</li><li>• ниско кръвно налягане и чувство на слабост при изправяне</li><li>• студени ръце и ходила</li><li>• акне</li></ul>
--	---

### Нечести нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>• инфаркт</li><li>• диабет</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• бъбречна недостатъчност</li></ul>
--	---

### Редки нежелани ефекти:

<ul style="list-style-type: none"><li>• тежки или живото-застрашаващи кожни реакции, включително мехури (синдром на Стивън Джонсън токсичнаепидермална некролиза )</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• сериозни алергични реакции (анафилаксия)</li><li>• високи нива на кръвната захар</li></ul>
--	--

Уведомете Вашия лекар, ако имате неразположение (гадене), повръщане или стомашна болка, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса. Уведомете Вашия лекар и в случай на скованост на ставите, болки (особено в областта на бедрото, коляното и рамото) и затруднено движение, тъй като това може да бъде признак на остеонекроза. Вижте също точка 2 **Преди да приемете Norvir**.

**Нежеланите ефекти свързани с комбинираното антиретровирусно лечение** може да доведат до промени във формата на тялото, поради преразпределение на мазнините. Това може да включва загуба на мастна тъкан от краката, ръцете и лицето, увеличение на мастната тъкан в областта на корема (коремче) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни бучки по задната част на врата (“бизонска гърбица”). Причините и дълго-трайните ефекти върху здравето на тези състояния засега не са известни. Комбинираното антиретровирусно лечение може

също да причини повишение на млечната киселина и кръвната захар, повишение на мазнините в кръвта и инсулинова резистентност (недостатъчна ефективност на инсулина).

При пациентите с хемофилия тип А и В са съобщавани случаи на повишено кървене по време на приема на този лекарствен продукт или на други протеазни инхибитори. Ако това се случи с Вас, незабавно се обърнете към Вашия лекар за съвет.

Докладвани са случаи на захарен диабет или повишаване на кръвната захар при пациенти, приемащи Norvir или други протеазни инхибитори.

Има съобщения за абнормни стойности при изследване на чернодробната функция, хепатит (възпаление на черния дроб) и рядко жълтеница при пациенти, приемащи Norvir. Някои от индивидите са имали други заболявания или са приемали други лекарствени продукти. При лицата със съпътстващо чернодробно заболяване или хепатит може да се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване.

Има съобщения за мускулни болки, отпадналост или слабост, особено при пациентите приемащи лекарства за понижаване на холестерола в комбинация с антиретровирусно лечение, включително протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи, тези мускулни нарушения са сериозни (рабдомиолиза). В случай на необяснима или продължителна мускулна болка, чувствителност, слабост или крампи, спрете приема на лекарството и потърсете възможно най-бързо Вашия лекар или отидете в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.

Уведомете Вашия лекар, възможно най-скоро, ако след прием на Norvir имате симптоми, които предполагат развитието на алергична реакция като обрив, копривна треска или затруднено дишане.

**Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или потърсете медицинска помощ в най-близкото отделение за спешна медицинска помощ.**

## **5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ NORVIR**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Norvir след срока на годност отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната бутилка за да се предпази от влага.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Norvir**

- Активното вещество е ритонавир. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg ритонавир.
- Другите съставки на таблетката са: коповидон, сорбитан лаурат, калциев хидроген фосфат, безводен, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев стеарил фумарат
- Филмовото покритие съдържа: хипромелоза, титанов диоксид, макроголи хидроксипропил целулоза, талк, силициев диоксид, колоиден безводен, полисорбат 80

## Как изглежда Norvir и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Norvir са бели, с вдлъбнато релефно означение [лого на Abbott] и “NK”.

Таблетките Norvir се предлагат в три опаковки:

- 1 бутилка с 30 таблетки
- 1 бутилка със 60 таблетки
- 3 бутилки с 30 таблетки (90 таблетки)

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Norvir се предлага и под формата на перорален разтвор, съдържащ 80 mg/ml ритонавир и като меки желатинови капсули, съдържащи 100 mg ритонавир.

## Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Обединено Кралство

## Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.: +359 02 44 55 400

### Magyarország

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

### Česká republika

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

### Malta

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

### Danmark

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

### Nederland

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

### Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

### Norge

AbbVie AS  
Tlf: +47 81 55 99 20

### Eesti

Abbott Laboratories Baltics  
Läti

### Österreich

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

Tel: +371 67605580

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 21 0 9985 222

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**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**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: +371 67605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: +371 67605580

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 319 12 00

**Portugal**

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

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: +386 (1)23 63 160

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AbbVie OY  
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Дата на последно одобрение на листовката** {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА): <http://www.emea.europa.eu>