

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Norvir[®], 100 mg, film tablete

INN: ritonavir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg ritonavira.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne, filmom obložene tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutim oznakama [Abbott logo] i „NK” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ritonavir je indikovano, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, u terapiji HIV-1 inficiranih pacijenata (odrasli i deca uzrasta 2 godine i starija).

4.2. Doziranje i način primene

Ritonavir treba da daju lekari koji imaju iskustva u lečenju HIV infekcije.

Film tablete ritonavira treba primeniti oralno i preporučuje se uzimanje sa hranom (videti odeljak 5.2).

Norvir, film tablete, treba progutati cele i ne treba ih žvakati, lomiti niti mrviti.

Doziranje

Doziranje ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača

Kada se ritonavir upotrebljava kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji sa drugim inhibitorima proteaze, treba videti *Sažetak karakteristika leka* za taj određeni inhibitor proteaze.

Sledeći inhibitori HIV-1 proteaze su odobreni za primenu u kombinaciji sa ritonavirom kao farmakokinetičkim pojačivačem u navedenim dozama:

Odrasli:

Amprenavir 600 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno.

Atazanavir 300 mg jednom dnevno sa ritonavirom 100 mg jednom dnevno.

Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno.

Lopinavir u formulaciji sa ritonavirom (lopinavir/ritonavir) 400 mg/100 mg ili 800 mg/200 mg.

Sakvinavir 1000 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno, kod pacijenata koji su već bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. *ART experienced patients*). Kod pacijenata koji

prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. *ART naïve patients*), lečenje treba započeti sakvinavirom 500 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno tokom prvih 7 dana, a zatim terapiju nastaviti sakvinavirom 1000 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno.

Tipranavir 500 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 200 mg dva puta dnevno (tipranavir u kombinaciji sa ritonavirom ne treba primenjivati kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima).

Darunavir 600 mg dva puta dnevno sa ritonavirom 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji su već bili lečeni antiretrovirusnim lekovima. Darunavir 800 mg jednom dnevno sa ritonavirom 100 mg jednom dnevno može se primeniti kod nekih pacijenata koji su prethodno već bili lečeni antiretrovirusnim lekovima. Za bliže informacije o doziranju darunavira jednom dnevno kod pacijenata koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima, pogledajte *Sažetak karakteristika leka* za lekove koji sadrže darunavir.

Darunavir 800 mg jednom dnevno sa ritonavirom 100 mg jednom dnevno kod pacijenata koji nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima.

Deca i adolescenti:

Ritonavir se preporučuje kod dece uzrasta 2 i više godina. Za ostale preporuke o doziranju videti *Sažetke karakteristika leka* drugih inhibitora proteaze, odobrenih za primenu u kombinaciji sa ritonavirom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto se ritonavir primarno metaboliše u jetri, uz oprez se može primenjivati kao farmakokinetički pojačivač kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, u zavisnosti od specifičnog inhibitora proteaze sa kojim se ritonavir primenjuje. Međutim, kako je renalni klirens ritonavira neznan, ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Za specifične informacije o doziranju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, videti *Sažetak karakteristika leka* za inhibitor proteaze koji se primenjuje u kombinaciji sa ritonavirom.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se ne sme dati kao farmakokinetički pojačivač osobama sa dekompenzovanom bolešću jetre (videti odeljak 4.3). Pošto nisu sprovedene farmakokinetičke studije kod pacijenta sa stabilnim teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* stepen C) bez dekompenzacije, potreban je oprez prilikom primene ritonavira kao adjuvantne terapije jer se mogu javiti povišeni nivoi istovremeno primenjenog inhibitora proteaze (PI). Specifične preporuke za primenu ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, zavise od inhibitora proteaze primenjenog u kombinaciji. Specifične informacije o doziranju u ovoj populaciji se nalaze u *Sažetku karakteristika leka* za PI koji se primenjuje u kombinaciji sa ritonavirom.

Doziranje ritonavira kao antiretrovirusnog leka

Odrasli

Preporučena doza Norvir film tableta je 600 mg (6 tableta) oralno, dva puta dnevno (ukupno 1200 mg na dan).

Postepeno povećanje doze ritonavira u početku lečenja može poboljšati podnošljivost primene leka. Lečenje treba započeti sa 300 mg (3 tablete) dva puta dnevno tokom tri dana, i zatim povećavati dozu tokom perioda ne dužeg od 14 dana za po 100 mg (1 tableta) dva puta dnevno, sve do 600 mg, koje treba uzeti dva puta dnevno. Pacijenti ne smeju da budu na terapiji od 300 mg dva puta dnevno duže od 3 dana.

Deca i adolescenti (uzrasta 2 godine i stariji)

Preporučena doza leka Norvir kod dece iznosi 350 mg/m² oralno, dva puta dnevno i ne sme da premaši dozu od 600 mg dva puta dnevno. Preporučenu početnu dozu leka Norvir od 250 mg/m² potrebno je povećavati u intervalima od 2 do 3 dana za po 50 mg/m² (videti *Sažetak karakteristika leka* za lek Norvir, oralni rastvor, 80 mg/mL).

Napomena: Za primenu kod male dece, kao i kod dece koja imaju problema sa gutanjem tablete, preporučuje se lek Norvir, oralni rastvor, 80 mg/mL (Lek Norvir, oralni rastvor, 80 mg/mL nije dostupan na tržištu Republike Srbije).

Kod starije dece, oralni rastvor je pogodno zameniti tabletama, nakon prelaska na terapiju održavanja.

Preračunavanje doze kod dece, pri prelasku sa oralnog rastvora na film tablete:

Doza oralnog rastvora	Doza film tableta
175 mg (2,2 mL) dva puta dnevno	200 mg ujutru i 200 mg uveče
350 mg (4,4 mL) dva puta dnevno	400 mg ujutru i 300 mg uveče
437,5 mg (5,5 mL) dva puta dnevno	500 mg ujutru i 400 mg uveče
525 mg (6,6 mL) dva puta dnevno	500 mg ujutru i 500 mg uveče

Norvir se ne preporučuje kod dece mlađe od 2 godine zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Farmakokinetički podaci ukazuju da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Za sada ne postoje specifični podaci o ovoj populaciji pacijenata pa se zato ne mogu napraviti specifične preporuke za doziranje. Renalni klirens ritonavira je neznatan, pa se stoga kod osoba sa oštećenjem funkcije bubrega ne očekuje smanjenje ukupnog klirensa. S obzirom na činjenicu da se ritonavir u velikom procentu vezuje za proteine, malo je verovatno da bi se u značajnom opsegu mogao ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Ritonavir se uglavnom metaboliše i eliminiše putem jetre. Farmakokinetički podaci ukazuju da nema potrebe za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Norvir se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Norvir kod dece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuke o doziranju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Ako se ritonavir primenjuje kao farmakokinetički pojačivač nekog drugog inhibitora proteaze, kontraindikacije za primenu videti u *Sažetku karakteristika leka* tog istovremeno primenjenog inhibitora proteaze.

Ritonavir se ne sme dati kao farmakokinetički pojačivač niti kao antiretrovirusni lek pacijentima sa dekompenzovanom bolešću jetre.

In vitro i *in vivo* ispitivanja su pokazala da je ritonavir snažan inhibitor biotransformacija posredovanih pomoću CYP3A i CYP2D6. U nastavku su navedeni lekovi koji su kontraindikovani za istovremenu primenu sa ritonavikom, i ako nije drugačije navedeno, kontraindikacija se zasniva na potencijalu ritonavira da inhibira metabolizam leka sa kojim se istovremeno primenjuje, što dovodi do povećane koncentracije istovremeno primenjenog leka i rizika od klinički značajnih neželjenih efekata.

Efekat ritonavira na modulaciju enzima može biti dozno-zavisan. Za neke lekove kontraindikacije mogu biti relevantnije kada se ritonavir koristi kao antiretrovirusni lek nego ako se primenjuje kao farmakokinetički pojačivač (npr. rifabutin i vorikonazol):

Grupa lekova	Lekovi unutar grupe	Razlog
Povećanje ili smanjenje koncentracije istovremeno primenjenog leka		
Antagonisti α_1 -adrenoreceptora	Alfuzosin	Povećane koncentracije alfuzosina u plazmi koje mogu dovesti do teške hipotenzije (videti odeljak 4.5).
Analgetici	Petidin, piroksikam, propoksifen	Povećane koncentracije norpetidina, piroksikama i propoksifena u plazmi. Time se povećava rizik od teške respiratorne depresije, hematoloških poremećaja, ili drugih ozbiljnih neželjenih dejstava ovih lekova.
Antiaritmici	Amjodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, hinidin	Povećane koncentracije u plazmi amjodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i hinidina. Time se povećava rizik od aritmija ili drugih ozbiljnih neželjenih dejstava tih lekova.
Antibiotici	Fuzidinska kiselina	Povećane koncentracije fuzidinske kiseline i ritonavira u plazmi.
Antimikotici	Vorikonazol	Istovremena primena ritonavira (400 mg dva puta dnevno i više) i vorikonazola je kontraindikovana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola u plazmi i mogućeg odsustva dejstva (videti odeljak 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povećane koncentracije astemizola i terfenadina u plazmi. Time se povećava rizik od teških aritmija izazvanih tim lekovima.
Lekovi u terapiji gihta	Kolhicin	Moguće su ozbiljne i/ili po život opasne reakcije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre (videti odeljak 4.4 i 4.5).
Antimikobakterijski lekovi	Rifabutin	Pri istovremenoj primeni ritonavira doziranog kao antiretrovirusni lek (500 mg dva puta dnevno) i rifabutina, povećavaju se koncentracije rifabutina u serumu, a time i rizik od neželjenih reakcija, uključujući uveitis (vidjeti odeljak 4.4). Preporuke za primenu ritonavira kada se dozira kao farmakokinetički pojačivač sa rifabutinom date su u odeljku 4.5.
Antipsihotici/ neuroleptici	Klozapin, pimoziđ	Povećane koncentracije klozapina i pimozida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja ili drugih ozbiljnih neželjenih dejstava uzrokovanih ovim lekovima.
	Kvetiapin	Povećana koncentracija kvetiapina u plazmi može dovesti do kome. Istovremena primena sa kvetiapienom je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).
Ergot derivati	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povećane koncentracije ergot derivata u plazmi što dovodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju.

Lekovi koji utiču na GI motilitet	Cisaprid	Povećane koncentracije cisaprida u plazmi. Time se povećava rizik od ozbiljnih aritmija izazvanih cisapridom.
Inhibitori HMG Co-A reduktaze	Lovastatin, simvastatin	Povećane koncentracije lovastatina i simvastatina u plazmi i stoga, povećan rizik od miopatije uključujući rhabdomiolizu (videti odeljak 4.5).
PDE5 inhibitor	Avanafil	Povećana koncentracija avanafila u plazmi (videti odeljke 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindikovano samo ukoliko se koristi za terapiju plućne arterijske hipertenzije. Povećane koncentracije sildenafilu u plazmi. Time se povećava rizik od neželjenih dejstava povezanih sa sildenafilom (koja uključuju i hipotenziju i sinkopu). Za istovremenu primenu sa sildenafilom kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom videti odeljak 4.4 i odeljak 4.5.
	Vardenafil	Povećana koncentracija vardenafila u plazmi (videti odeljke 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam	Povećane koncentracije klorazepata, diazepama, estazolama, flurazepama, oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time se povećava rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije zbog ovih lekova (Za mere opreza pri parenteralnoj primeni midazolama videti odeljak 4.5).
Smanjene koncentracije ritonavira u plazmi		
Biljni preparati	Kantarion	Biljni preparati koji sadrže kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih efekata ritonavira (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ritonavir ne predstavlja terapiju izlječenja za HIV-1 infekciju ili AIDS. Pacijenti koji primaju ritonavir ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu i dalje biti skloni pojavi oportunističkih infekcija i drugih komplikacija HIV-1 infekcije.

Iako je dokazano da efektivna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom u značajnoj meri smanjuje rizik od prenosa bolesti seksualnim kontaktom, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenošenja bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač u kombinaciji sa drugim inhibitorima proteaze, treba se detaljno upoznati sa svim upozorenja i merama opreza navedenim u *Sažetku karakteristika leka* odgovarajućeg inhibitora proteaze.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač

Pacijenti sa hroničnom dijarejom ili malapsorpcijom

Ako se javi dijareja potrebno je dodatno kontrolisati pacijenta. Relativno visoka učestalost dijareja koje se javljaju u toku terapije ritonavirima može kompromitovati resorpciju i efikasnost ritonavira ili drugih istovremeno primenjenih lekova (zbog smanjene komplijanse). Ozbiljno perzistentno povraćanje i/ili dijareja, koji se javljaju prilikom primene ritonavira, mogu takođe ugroziti bubrežnu funkciju. Zato se kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje kontrola bubrežne funkcije.

Hemofilija

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod pacijenta sa hemofilijom tipa A i B koji su lečeni inhibitorima proteaze. Neki pacijenti primali su dodatno faktor VIII. Kod više od polovine prijavljenih slučajeva, lečenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno uvedeno ukoliko je terapija prekinuta. Pretpostavlja se uzročna veza, mada mehanizam delovanja nije razjašnjen. Pacijenti sa hemofilijom treba da budu upoznati sa rizikom od povećanog krvarenja.

Telesna masa i metabolički parametri

Može se pojaviti povećanje telesne mase i nivoa lipida i glukoze u krvi tokom antiretrovirusne terapije. Te promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, postoji u nekim slučajevima dokaz o efektu terapije, dok za povećanje telesne mase ne postoji jak dokaz koji ga povezuje sa bilo kojom posebnom terapijom. Praćenje nivoa lipida i glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju HIV infekcije. Poremećaje metabolizma lipida bi trebalo lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima.

Pankreatitis

Ukoliko se jave klinički simptomi (mučnina, povraćanje, bol u abdomenu) ili poremećaji u laboratorijskim nalazima (povećane vrednosti serumske lipaze ili amilaze) koji ukazuju na pankreatitis, treba razmotriti pojavu pankreatitisa. Potrebno je evaluirati pacijente, kod kojih se jave ti znaci ili simptomi, a terapiju lekom Norvir obustaviti ukoliko je dijagnoza pankreatitisa potvrđena (videti odeljak 4.8).

Sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije

Kod pacijenta sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART), može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije viđene u prvih nekoliko nedelja ili meseci od uvođenja KART-a. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jiroveci*. Bilo koji simptom zapaljenja treba proceniti i ako je potrebno uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunskih poremećaja (kao što je Gravesova bolest) u sklopu imunološke rekonstitucije; međutim, prijavljeno je varijabilno vreme javljanja poremećaja, koje može biti i po više meseci nakon započinjanja lečenja.

Bolesti jetre

Lek Norvir se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dekompenzovanom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.2). Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B i C koji su na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji izloženi su povećanom riziku od ozbiljnih i potencijalno fatalnih hepatičkih neželjenih reakcija. U slučaju prateće antivirusne terapije za hepatitis B i C pogledajte relevantne informacije o tom leku.

Pacijenti sa prethodno već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost poremećaja funkcija jetre za vreme kombinovane antiretrovirusne terapije i potrebno ih je pratiti u skladu sa standardnom praksom. U slučaju dokazanog pogoršanja oboljenja jetre kod ovakvih pacijenata, mora se razmotriti obustavljanje terapije.

Bolesti bubrega

Kako je renalni klirens ritonavira neznan, kod pacijenata sa renalnim oštećenjem ne očekuje se smanjenje ukupnog klirensa (videti takođe odeljak 4.2).

Bubrežna insuficijencija, oštećenje funkcije bubrega, povećane koncentracije kreatinina, hipofosfatemija i proksimalna tubulopatija (uključujući Fanconijev sindrom) prijavljeni su u kliničkoj praksi prilikom primene tenofovir disoproksil fumarata (videti odeljak 4.8).

Osteonekroza

Mada se smatra da je etiologija osteonekroze multifaktorijalna (uključuje primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks telesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze kod pacijenata sa uznapređovalom HIV-bolešću i/ili kod onih koji su dugotrajno izloženi

kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Pacijentima treba savetovati da zatraže medicinsku pomoć ukoliko imaju probadanje i bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

Produženje PR intervala

Pokazano je da ritonavir dovodi do umerene asimptomatske prolongacije PR intervala kod nekih zdravih odraslih osoba. Kod pacijenata koji primaju ritonavir prijavljeni su retki slučajevi atrioventrikularnog bloka 2. ili 3. stepena, i to kod pacijenata sa postojećom strukturalnom bolešću srca i prethodno prisutnim abnormalnostima sprovodnog sistema srca ili kod pacijenata koji primaju lekove za koje je poznato da produžuju PR interval (kao što su verapamil ili atazanavir). Kod ovih pacijenata, lek Norvir treba oprezno primenjivati (videti odeljak 5.1).

Interakcije sa drugim lekovima

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek

Sledeća upozorenja i mere opreza treba imati u vidu kada se ritonavir primenjuje kao antiretrovirusni lek. Kada se koristi kao farmakokinetički pojačivač u dozi od 100 mg ili 200 mg pretpostavlja se da navedena upozorenja nisu primenjiva za te doze leka. Međutim, kad se ritonavir primenjuje kao farmakokinetički pojačivač, potrebno je obratiti pažnju na upozorenja i mere opreza koji su navedeni u *Sažetku karakteristika leka* konkretnog inhibitora proteaze koji se koristi u kombinaciji, i proveriti da li su relevantna neka od dole navedenih upozorenja.

Inhibitori PDE5

Poseban oprez je potreban kada je pacijentu koji prima ritonavir, propisan sildenafil ili tadalafil za terapiju erektilne disfunkcije. Očekuje se da istovremena primena ritonavira sa ovim lekovima značajno poveća njihove koncentracije u serumu, što dovodi do neželjenih reakcija, kao što su hipotenzija i produžena erekcija (videti odeljak 4.5). Istovremena primena avanafila ili vardenafila sa ritonavikom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Istovremena upotreba sildenafil je kontraindikovana kod pacijenata sa pulmonarnom arterijskom hipertenzijom (videti odeljak 4.3).

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Metabolizam inhibitora HMG-CoA reduktaze, simvastatina i lovastatina, veoma zavisi od enzima CYP3A, pa se zato istovremena primena ritonavira sa simvastatinom ili lovastatinom ne preporučuje zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Oprez je takođe potreban, a treba razmotriti i smanjivanje doze, prilikom istovremene primene ritonavira sa atorvastatinom, koji se u manjoj meri metaboliše pomoću CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina nije zavisna od CYP3A, prijavljeno je povećanje izloženosti rosuvastatinu tokom istovremene primene sa ritonavikom. Mehanizam ove interakcije nije poznat, ali je možda posledica inhibicije transporta. Kada se ritonavir koristi doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek, treba primenjivati najniže doze atorvastatina ili rosuvastatina. Metabolizam pravastatina i fluvastatina ne zavisi od CYP3A i ne očekuju se interakcije sa ritonavikom. Ako je terapija inhibitorom HMG-CoA reduktaze indikovana, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin (videti odeljak 4.5).

Kolhicin

Kod pacijenata koji su istovremeno lečeni sa kolhicinom i jakim inhibitorima CYP3A, kao što je ritonavir prijavljene su po život opasne i fatalne interakcije (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Digoksin

Naročit oprez je potreban kada se ritonavir propisuje pacijentima koji primaju digoksin, jer istovremena primena ritonavira i digoksina povećava nivo digoksina u krvi. Ovo povećanje nivoa digoksina u krvi može se smanjivati tokom vremena (videti odeljak 4.5).

Kod pacijenata koji već uzimaju digoksin u momentu kada je uveden ritonavir, dozu digoksina treba smanjiti na polovinu pacijentove uobičajene doze i kontrolisati ga češće nego inače tokom nekoliko nedelja nakon početka istovremene primene ritonavira i digoksina.

Kod pacijenata koji već uzimaju ritonavir, kada se uvodi digoksin, digoksin treba uvoditi postepenije nego obično. Nivo digoksina u krvi treba češće kontrolisati tokom ovog perioda, sa prilagođavanjima doze ako je neophodno, na osnovu kliničkih, elektrokardiografskih nalaza i postojećeg nivoa digoksina u krvi.

Etinilestradiol

Barijernu metodu ili druge nehormonske metode kontracepcije treba razmotriti kada se ritonavir primenjuje u terapijskim ili niskim dozama, zato što ritonavir smanjuje efekte kontraceptiva i menja profil uterinog krvarenja kada se primenjuje istovremeno sa kontraceptivima koji sadrže estradiol.

Glukokortikoidi

Istovremena primena ritonavira i flutikazona ili drugih glukokortikoida koji se metabolišu preko CYP3A4 se ne preporučuje, osim ako potencijalna korist terapije ne prevazilazi rizik od sistemskih efekata kortikosteroida, uključujući Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju (videti odeljak 4.5).

Trazodon

Poseban oprez je potreban kada se ritonavir propiše pacijentima koji uzimaju trazodon. Trazodon je CYP3A4 supstrat i očekuje se da istovremena primena ritonavira poveća nivo trazodona. U studijama interakcije sa pojedinačnom dozom sprovedenim na zdravim dobrovoljcima zabeležene su neželjene reakcije kao što su mučnina, vrtoglavica, hipotenzija i sinkopa (videti odeljak 4.5).

Rivaroksaban

Ne preporučuje se primena ritonavira kod pacijenata koji uzimaju rivaroksaban zbog rizika od pojačanog krvarenja (videti odeljak 4.5).

Riociguat

Ne preporučuje se istovremena primena sa ritonavirom zbog potencijalnog povećanja izloženosti riociguatu (vidi odeljak 4.5).

Vorapaksar

Ne preporučuje se istovremena primena sa ritonavirom zbog potencijalnog povećanja izloženosti vorapaksaru (vidi odeljak 4.5).

Bedakilin

Snažni inhibitori CYP3A4, kao što su inhibitori proteaza, mogu povećati izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od neželjenih dejstava uzrokovanih bedakilinom. Zbog toga se mora izbegavati kombinacija bedakilina i ritonavira. Međutim, ukoliko korist prevazilazi rizik, prilikom istovremene primene badakilina i ritonavira potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.5, kao i *Sažetak karakteristika leka za bedakilin*).

Delamanid

Istovremena primena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (ritonavirom) može povećati izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan sa produženjem QTc intervala. Zbog toga, ukoliko je neophodna istovremena primena delamanida i ritonavira, preporučuje se veoma učestalo praćenje EKG-a sve vreme tokom trajanja lečenja delamanidom (videti odeljak 4.5 i *Sažetak karakteristika leka za delamanid*).

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Profil interakcija inhibitora HIV proteaze primenjenog istovremeno sa niskom dozom ritonavira zavisi od konkretnog inhibitora proteaze.

Za opis poznatih i potencijalnih mehanizama interakcija inhibitora proteaze videti odeljak 4.5. Takođe, videti *Sažetak karakteristika leka* konkretnog inhibitora čija se farmakokinetika pojačava.

Sakvinavir

Doze ritonavira veće od 100 mg dva puta dnevno ne treba koristiti. Pokazano je da su veće doze ritonavira povezane sa povećanom incidencom neželjenih reakcija. Istovremena primena ritonavira i sakvinavira

dovela je do teških neželjenih reakcija, uglavnom dijabetesne ketoacidoze i poremećaja u funkciji jetre, naročito kod pacijenata sa postojećom bolešću jetre.

Sakvinavir/ritonavir ne sme se primenjivati istovremeno sa rifampicinom, zbog rizika od pojave ozbiljne hepatotoksičnosti (povećanje vrednosti transaminaza) ukoliko se ovi lekovi primenjuju istovremeno (videti odeljak 4.5).

Tipranavir

Istovremena primena tipranavira sa 200 mg ritonavira je povezana sa prijavama kliničkog hepatitisa i hepatičke dekompenzacije, uključujući i neke smrtno slučajeve. Poseban nadzor je potreban kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B ili C, jer je kod njih povećan rizik od hepatotoksičnosti.

Doze ritonavira niže od 200 mg dva puta dnevno ne treba koristiti jer to može umanjiti efikasnost ove kombinacije.

Fosamprenavir

Istovremena primena fosamprenavira sa ritonavirirom u dozama većim od 100 mg dva puta dnevno nije klinički evaluirana. Primena većih doza ritonavira može izmeniti bezbednosni profil ove kombinacije, koja se zbog toga ne preporučuje.

Atazanavir

Istovremena primena atazanavira sa ritonavirirom u dozama većim od 100 mg jednom dnevno nije klinički evaluirana. Upotreba većih doza ritonavira može izmeniti bezbednosni profil atazanavira (kardiološki efekti, hiperbilirubinemija), pa se zato ne preporučuje. Samo ukoliko su atazanavir i ritonavir istovremeno primenjeni sa efavirenzom, može se razmotriti povećanje doze ritonavira na 200 mg jednom dnevno. U ovom slučaju je neophodno pažljivo kliničko praćenje. Za ostale informacije videti *Sažetak karakteristika leka* za atazanavir.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek

Ritonavir ima visok afinitet za nekoliko izoformi citohroma P450 (CYP) i može inhibirati oksidaciju sledećim redosledom: CYP3A4 > CYP2D6. Istovremena primena ritonavira i lekova koji se prvenstveno metabolišu pomoću CYP3A4, može imati za posledicu povećane koncentracije drugih lekova u plazmi, što može pojačati ili produžiti trajanje terapijskog ili neželjenog dejstva. Za određene lekove (npr. alprazolam) inhibitorni efekti ritonavira na CYP3A4 mogu se smanjiti tokom vremena. Ritonavir takođe ima visok afinitet za P-glikoprotein i može inhibirati ovaj transporter. Inhibitorni efekat ritonavira (sa ili bez drugih inhibitora proteaze) na P-gp aktivnost može se smanjiti tokom vremena (npr. digoksin i feksofenadin - videti tabelu „Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove”). Ritonavir može izazvati glukuronidaciju i oksidaciju preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 i tako povećati biotransformaciju pojedinih lekova koji se ovim putem metabolišu, što može dovesti do smanjene sistemske izloženosti ovim lekovima, a to može smanjiti ili skratiti njihovo terapijsko dejstvo.

Važne informacije o interakcijama sa lekovima kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač takođe se mogu naći u *Sažetku karakteristika leka* inhibitora proteaze koji se koristi u kombinaciji sa ritonavirirom.

Lekovi koji utiču na koncentracije ritonavira u serumu

Koncentracije ritonavira u serumu se mogu smanjiti prilikom istovremene primene sa biljnim preparatima koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*). Ova pojava je posledica indukcije metabolizma leka od strane kantariona. Iz tog razloga biljne preparate koji sadrže kantaron ne treba kombinovati sa ritonavirirom. Ukoliko pacijent već uzima preparat koji sadrži kantaron, potrebno je da prekine da ga uzima i ukoliko je moguće proveriti koncentraciju virusa. Koncentracija ritonavira se može povećati pri prekidu uzimanja

kantariona. Potrebno je prilagoditi dozu ritonavira. Indukujući efekat može trajati još najmanje 2 nedelje nakon prekida terapije kantarionom (videti u odeljku 4.3).

Koncentracije ritonavira u serumu mogu biti izmenjene pri istovremenoj primeni određenih lekova (npr. delaviridin, efavirenz, fenitoin i rifampicin). Ove interakcije su navedene u tabeli ispod.

Lekovi na koje utiče primena ritonavira

Interakcije između ritonavira i inhibitora proteaza, drugih antiretrovirusnih lekova i drugih ne-antiretrovirusnih lekova su navedene u sledećoj tabeli.

Interakcije – Ritonavir sa inhibitorima proteaza

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Ispitivani lek	PIK	C _{min}
Amprenavir	600 na 12h	100 na 12h	Amprenavir ²	↑ 64%	↑ 5 puta
Ritonavir povećava koncentracije amprenavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Kliničke studije su potvrdile bezbednost i efikasnost 600 mg amprenavira dva puta dnevno sa ritonavikom 100 mg dva puta dnevno. Norvir oralni rastvor ne sme da se daje deci istovremeno sa oralnim rastvorom amprenavira zbog rizika od toksičnosti ekscipijenasa oba rastvora. Za detaljnije informacije videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za amprenavir.					
Atazanavir	300 na 24h	100 na 24h	Atazanavir Atazanavir ¹	↑ 86% ↑ 2 puta	↑ 11 puta ↑ 3-7 puta
Ritonavir povećava koncentracije atazanavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Kliničke studije su potvrdile bezbednost i efikasnost 300 mg atazanavira jednom dnevno sa ritonavikom 100 mg jednom dnevno u terapiji lečenih pacijenata. Za detaljnije informacije videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za atazanavir.					
Darunavir	600, jednokratno	100 na 12h	Darunavir	↑ 14 puta	
Ritonavir povećava koncentracije darunavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Darunavir se mora primenjivati sa ritonavikom da bi se obezbedilo njegovo terapijsko dejstvo. Ritonavir u dozama većim od 100 mg dva puta dnevno nije ispitan u kombinaciji sa darunavikom. Za detaljnije informacije videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za darunavir.					
Fosamprenavir	700 na 12h	100 na 12h	Amprenavir	↑ 2,4 puta	↑ 11 puta
Ritonavir povećava koncentracije amprenavira u serumu (iz fosamprenavira) kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Fosamprenavir mora biti primenjen uz ritonavir da bi se obezbedila njegova terapijska efikasnost. Kliničke studije su potvrdile bezbednost i efikasnost fosamprenavira 700 mg dva puta dnevno sa ritonavikom 100 mg dva puta dnevno. Ritonavir doze veće od 100 mg dva puta dnevno nisu ispitivane sa fosamprenavikom. Za detaljnije informacije videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za fosamprenavir.					
Indinavir	800 na 12h	100 na 12h	Indinavir ³	↑ 178%	ND
			Ritonavir	↑ 72%	ND
	400 na 12h	400 na 12h	Indinavir ³	↔	↑ 4 puta
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir povećava koncentracije indinavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Odgovarajuće doze za ovu kombinaciju, uzimajući u obzir efikasnost i bezbednost, nisu utvrđene. Minimalna korist od primene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača postignuta je dozama većim od 100 mg dva puta dnevno. U slučajevima istovremene primene sa ritonavikom (100 mg dva puta dnevno) i indinavikom (800 mg dva puta dnevno) neophodan je oprez jer se može povećati rizik od nefrolitijaze.					
Nelfinavir	1250 na 12h	100 na 12h	Nelfinavir	↑ 20 do 39%	ND
	750, jednokratno	500 na 12h	Nelfinavir	↑ 152%	ND
			Ritonavir	↔	↔
Ritonavir povećava koncentracije nelfinavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Odgovarajuće					

doze za ovu kombinaciju, uzimajući u obzir efikasnost i bezbednost, nisu utvrđene. Minimalna korist od primene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača postignuta je dozama većim od 100 mg dva puta dnevno.

Sakvinavir	1000 na 12h	100 na 12h	Sakvinavir ⁴	↑ 15 puta	↑ 5 puta
			Ritonavir	↔	↔
	400 na 12h	400 na 12h	Sakvinavir ⁴	↑ 17 puta	ND
			Ritonavir	↔	↔

Ritonavir povećava koncentracije sakvinavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Sakvinavir treba davati samo u kombinaciji sa ritonavirirom. Ritonavir 100 mg dva puta dnevno sa sakvinarinom 1000 mg dva puta dnevno obezbeđuje sistemsku izloženost sakvinavira tokom 24 sata koja je slična ili veća od one postignute sa sakvinavirom 1200 mg tri puta dnevno bez ritonavira.

U kliničkoj studiji je ispitivana interakcija rifampicina 600 mg jednom dnevno i sakvinavira 1000 mg sa ritonavirirom 100 mg dva puta, na zdravim dobrovoljcima, i primećena je teška hepatocelularna toksičnost uz povećanje vrednosti transaminaze do >20 puta veće od gornje granice normale nakon 1-5 dana od početka istovremene primene. Zbog rizika od teške hepatotoksičnosti, sakvinavir/ritonavir ne treba primenjivati istovremeno sa rifampicinom.

Za detaljnije informacije videti *Sažetak karakteristika leka* za sakvinavir.

Tipranavir	500 na 12h	200 na 12h	Tipranavir	↑ 11 puta	↑ 29 puta
			Ritonavir	↓ 40%	ND

Ritonavir povećava koncentracije tipranavira u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Da bi imao terapijski efekat, tipranavir se mora primenjivati sa niskim dozama ritonavira. Doze ritonavira manje od 200 mg dva puta dnevno ne treba koristiti jer mogu smanjiti efikasnost ove kombinacije. Za detaljnije informacije videti *Sažetak karakteristika leka* za tipranavir.

ND: nije određeno

¹ Zasnovano na *cross-study* poređenju sa 400 mg atazanavira jednom dnevno u monoterapiji.

² Zasnovano na *cross-study* poređenju sa 1200 mg amprenavira dva puta dnevno u monoterapiji.

³ Zasnovano na *cross-study* poređenju sa 800 mg indinavira tri puta dnevno u monoterapiji.

⁴ Zasnovano na *cross-study* poređenju sa 600 mg sakvinavira tri puta dnevno u monoterapiji.

Interakcije - Ritonavir sa drugim antiretrovirusnim lekovima koji nisu inhibitori proteaza

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Ispitivani lek	PIK	C _{min}
Didanozin	200 na 12h	600 na 12h 2 h kasnije	Didanozin	↓ 13%	↔
Pošto se preporučuje uzimanje ritonavira sa hranom, a didanozin treba uzeti na prazan stomak, razmak između doza treba da je 2,5h. Promene doze nisu potrebne.					
Delavirdin	400 na 8h	600 na 12h	Delavirdin ¹	↔	↔
			Ritonavir	↑ 50%	↑ 75%
Na osnovu poređenja sa postojećim podacima, farmakokinetika delavirdina nije pod uticajem ritonavira. Kada se koristi u kombinaciji sa delavirdinom, smanjenje doze ritonavira se može razmotriti.					
Efavirenz	600 na 24h	500 na 12h	Efavirenz	↑ 21%	
			Ritonavir	↑ 17%	
Veća učestalost neželjenih reakcija (npr. vrtoglavica, mučnina, parestezija) i promena u laboratorijskim testovima (povećana vrednost enzima jetre) primećeni su kada je efavirenz primenjen istovremeno sa ritonavirirom koji je doziran kao antiretrovirusni lek.					
Maravirok	100 na 12h	100 na 12h	Maravirok	↑ 161%	↑ 28%
Ritonavir povećava koncentraciju maraviroka u serumu kao rezultat CYP3A4 inhibicije. Maravirok se može primenjivati sa ritonavirirom da bi se povećala izloženost maraviroku. Za detaljnije informacije videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za maravirok.					
Nevirapin	200 na 12h	600 na 12h	Nevirapin	↔	↔

			Ritonavir	↔	↔
	Istovremena primena ritonavira sa nevirapinom ne vodi klinički relevantnim promenama u farmakokinetici ni nevirapina niti ritonavira.				
Raltegravir	400, jednokratna doza	100 na 12h	Raltegravir	↓ 16%	↓ 1%
	Istovremena primena ritonavira i raltegravira dovodi do neznatno smanjenih koncentracija raltegravira.				
Zidovudin	200 na 8h	300 na 6h	Zidovudin	↓ 25%	ND
	Ritonavir može indukovati glukuronidaciju zidovudina dovodeći do neznatno smanjenih koncentracija zidovudina. Nisu potrebne promene doze.				
ND: nije određeno					
¹ Zasnovano na poređenju paralelnih grupa.					

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Antagonist alfa ₁ -adrenoreceptora				
Alfuzosin	Istovremena primena ritonavira verovatno će dovesti do povećanja koncentracija alfuzosina u plazmi, pa je prema tome kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Derivati amfetamina				
Amfetamin	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek verovatno će inhibirati CYP2D6 i kao rezultat toga očekuje se povećanje koncentracija amfetamina i njegovih derivata. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa antiretrovirusnim dozama ritonavira (videti odeljak 4.4).			
Analgetici				
Buprenorfin	16 na 24h	100 na 12h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfin			↑ 33%	↑ 108%
Metaboliti glukuronidi			↔	↔
	Povećanje koncentracije buprenorfina i njegovog aktivnog metabolita u plazmi nije dovelo do značajnijih farmakodinamskih promena u populaciji pacijenata koji su podnosili opioide (engl. <i>opioid tolerant</i>). Prilagođavanje doze buprenorfina ili ritonavira nije potrebno kada se ova dva leka daju zajedno. Kada se ritonavir koristi u kombinaciji sa drugim inhibitorom proteaze i buprenorfinom, specifične informacije o doziranju treba videti u <i>Sažetku karakteristika leka</i> tog inhibitora proteaze.			
Petidin, piroksikam, propoksifen	Istovremena primena ritonavira će verovatno dovesti do povećanih koncentracija petidina, piroksikama i propoksifena u plazmi i stoga je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Fentanil	Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek inhibira CYP3A4 i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija fentanila u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata (uključujući respiratornu depresiju) kada se fentanil primenjuje istovremeno sa ritonavirrom.			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Metadon ¹	5, jednokratna doza	500 na 12h	↓ 36%	↓ 38%
Povećana doza metadona može biti potrebna kada se primenjuje istovremeno sa ritonaviirom, doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, zbog indukcije glukuronidacije. Uzeti u obzir prilagođavanje doze na osnovu pacijentovog kliničkog odgovora na terapiju metadonom.				
Morfin	Koncentracije morfina mogu se smanjiti zbog indukcije glukuronidacije izazvane istovremenom primenom ritonavira, doziranog kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač.			

Antiaritmici

Amjodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, hinidin	Istovremena primena ritonavira će verovatno dovesti do povećanih koncentracija amjodarona, bepridila, dronedarona, enkainida, flekainida, propafenona i hinidina u plazmi i stoga je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Digoksin	0,5 jednokratna iv. doza	300 na 12h, 3 dana	↑ 86%	ND
	0,4 jednokratna oralna doza	200 na 12h, 13 dana	↑ 22%	↔
Ova interakcija može biti rezultat modifikacije P-glikoproteina posredovanog efluksom digoksina izazvanog ritonaviirom koji je doziran kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač. Povećane koncentracije digoksina uočene kod pacijenata koji primaju ritonavir mogu se vremenom, sa razvojem indukcije, smanjiti (videti odeljak 4.4).				

Antiastmatici

Teofilin ¹	3 mg/kg na 8h	500 na 12h	↓ 43%	↓ 32%
Povećana doza teofilina može biti potrebna kada se primenjuje istovremeno sa ritonaviirom, zbog indukcije CYP1A2.				

Antikancerski lekovi

Afatinib	20 mg, jednokratna doza	200 na 12h/1h pre	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, jednokratna doza	200 na 12h/ istovremena primena	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, jednokratna doza	200 na 12h/6h posle	↑ 11%	↑ 5%
Koncentracije u serumu mogu biti povećane zbog BCRP (engl. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>) i akutne P-gp inhibicije uzrokovane ritonaviirom. Step en u kom se povećava PIK i C _{max} zavisi od vremena primene ritonavira. Potreban je oprez pri primeni afatiniba sa lekom Norvir (vidi <i>Sažetak karakteristika leka</i> za afatinib). Obratiti pažnju na neželjena dejstva povezana sa primenom afatiniba.				
Ceritinib	Koncentracije u serumu mogu biti povećane zbog CYP3A i P-gp inhibicije uzrokovane ritonaviirom. Potreban je oprez pri primeni ceritiniba sa lekom Norvir. Potražiti informacije u <i>Sažetku karakteristika leka</i> za ceritinib preporuke za prilagođavanje doziranja leka. Obratiti pažnju na neželjena dejstva povezana sa primenom ceritiniba.			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Dasatinib, nilotinib, vinkristin, vinblastin	Koncentracije u serumu mogu biti povećane tokom istovremene primene sa ritonaviriom, što za posledicu može imati potencijalno veću incidencu neželjenih reakcija.			
Antikoagulansi				
Rivaroksaban	10, jednokratna doza	600 na 12h	↑ 153%	↑ 55%
	Inhibicija CYP3A i P-glikoproteina dovodi do povećanja koncentracije rivaroksabana i farmakodinamskih efekata što može uzrokovati povećani rizik od krvarenja. Zbog toga se ne preporučuje primena ritonavira kod pacijenata koji primaju rivaroksaban.			
Vorapaksar	Koncentracije u serumu mogu biti povećane usled CYP3A inhibicije povezane sa ritonaviriom. Istovremena primena vorapsapara sa lekom Norvir se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 i Sažetak karakteristika leka za vorapaksar).			
Varfarin S-varfarin R-varfarin	5, jednokratna doza	400 na 12h	↑ 9% ↓ 33%	↓ 9% ↔
	Indukcija CYP1A2 i CYP2C9 vodi smanjenju koncentraciju R-varfarina, dok je mali farmakokinetički efekat zabeležen na S-varfarin kada je istovremeno primenjen sa ritonaviriom. Zbog sniženih koncentracija R-varfarina može oslabiti antikoagulacijski efekat; prema tome, kada se varfarin primenjuje istovremeno sa ritonaviriom (doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač) preporučuje se praćenje parametara antikoagulacije.			
Antikonvulzivi				
Karbamazepin	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A4 i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija karbamazepina u plazmi. Pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata preporučuje se prilikom istovremene primene karbamazepina sa ritonaviriom.			
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek, indukuje oksidaciju preko CYP2C9 i glukuronidaciju, kao rezultat, očekuje se smanjenje koncentracija antikonvulziva u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija u serumu ovih lekova ili njihovih terapijskih efekata, kada se koriste zajedno sa ritonaviriom. Fenitoin može smanjiti koncentraciju ritonavira u serumu.			
Antidepresivi				
Amitriptilin, fluoksetin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralín	Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek inhibira CYP2D6 i, kao rezultat, može se očekivati povećanje koncentracija dezipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoksetina, paroksetina ili sertralina. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada su ovi lekovi primenjeni zajedno sa antiretrovirusnim dozama ritonavira (videti odeljak 4.4).			
Dezipramin	100, jednokratna oralna doza	500 na 12h	↑ 145%	↑ 22%

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
	PIK i C _{max} za 2-hidroksi metabolit su smanjeni za 15% , odnosno 67%. Preporučuje se smanjenje doze dezipramina kada je primenjen istovremeno sa ritonaviirom, doziranim kao antiretrovirusni lek.			
Trazodon	50, jednokratna doza	200 na 12h	↑ 2,4 puta	↑ 34%
	Povećanje incidence neželjenih reakcija koji su u vezi sa primenom trazodona zabeležena je pri istovremenoj primeni sa ritonaviirom, doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač. Ako je trazodon primenjen istovremeno sa ritonaviirom, kombinaciju treba primeniti uz oprez, započinjući trazodon najmanjom mogućom dozom i kontrolišući klinički odgovor i podnošljivost.			

Lekovi u terapiji gihta

Kolhicin	Očekuje se povećanje koncentracije kolhicina pri istovremenoj primeni sa ritonaviirom. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre koji su istovremeno lečeni sa kolhicinom i ritonaviirom (inhibicija CYP3A4 i P-gp) prijavljene su opasne po život i fatalne interakcije (videti odeljke 4.3 i 4.4). Pogledajte Uputstvo za lek, informacije o načinu propisivanja za lek kolhicin.			
----------	--	--	--	--

Antihistaminici

Astemizol, terfenadin	Istovremena primena ritonavira verovatno će dovesti do povećanja koncentracija astemizola i terfenadina, pa je zato kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Feksofenadin	Ritonavir, doziran kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, može modifikovati efluks feksofenadina posredovan P-glikoproteinom, što dovodi do povećanja koncentracije feksofenadina u plazmi. Tokom vremena, sa nastankom indukcije, koncentracije feksofenadina u krvi mogu se smanjiti.			
Loratadin	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija loratadina u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se loratadin daje istovremeno sa ritonaviirom.			

Antiinfektivni lekovi

Fuzidinska kiselina	Istovremena primena ritonavira verovatno će dovesti do povećanih plazma koncentracija fusidinske kiseline i ritonavira, pa je zato zajednička primena kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Rifabutin ¹	150 dnevno	500 na 12h	↑ 4 puta	↑ 2,5 puta
25-O-dezacetil rifabutin metabolit			↑ 38 puta	↑ 16 puta

Zbog velikog povećanja PIK rifabutina, istovremena primena rifabutina sa ritonaviirom, doziranim kao antiretrovirusni lek, je **kontraindikovana** (videti odeljak 4.3). Smanjenje doze rifabutina na 150 mg 3 puta nedeljno može biti indikovano za određene inhibitore proteaze, kada se daju sa ritonaviirom kao farmakokinetičkim pojačivačem. Specifične preporuke se mogu naći u *Sažetku karakteristika leka* konkretnog inhibitora proteaze. Uzeti u obzir zvanične preporuke o terapiji tuberkuloze kod pacijenata sa HIV infekcijom.

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Rifampicin	Iako rifampicin može indukovati metabolizam ritonavira, ograničeni podaci ukazuju da kada su visoke doze ritonavira (600 mg dva puta dnevno) primenjene istovremeno sa rifampicinom, dodatni indukujući efekat rifampicina (osim onog koji rifampicin ima kada se primenjuje sam) je mali i verovatno nema klinički značajan uticaj na koncentracije ritonavira pri lečenju visokim dozama ritonavira. Uticaj ritonavira na rifampicin nije poznat.			
Vorikonazol	200 na 12h	400 na 12h	↓ 82%	↓ 66%
	200 na 12h	100 na 12h	↓ 39%	↓ 24%
	Istovremena primena ritonavira, doziranog kao antiretrovirusni lek, i vorikonazola je kontraindikovana zbog smanjenja koncentracija vorikonazola (videti odeljak 4.3). Istovremenu primenu vorikonazola i ritonavira, doziranog kao farmakokinetički pojačivač, treba izbegavati, osim ukoliko procena odnosa koristi i rizika opravdava primenu vorikonazola.			
Atovakvon	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili kao antiretrovirusni lek, indukuje glukuronidaciju i, kao rezultat, očekuje se smanjenje koncentracija atovakovna u plazmi. Kada se atovakvon daje zajedno sa ritonavijom preporučuje se praćenje njegovih koncentracija u serumu ili terapijskih efekata.			
Bedakilin	Ne postoji ispitivanje interakcija samo sa ritonavijom. U ispitivanju interakcija pojedinačne doze bedakilina i višestrukih doza lopinavira/ritonavira, PIK bedakilina je bio povećan 22%. Ovo povećanje se verovatno događa zbog ritonavira i moguć je izraženiji efekat tokom produžene primene. Zbog povećanog rizika od neželjenih dejstava uzrokovanih bedakilinom, istovremena primena se mora izbegavati. Ukoliko korist premašuje rizik, prilikom istovremene primene bedakilina sa ritonavijom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.4 i <i>Sažetak karakteristika leka</i> za bedakilin).			
Klaritromicin	500 na 12h	200 na 8h	↑ 77%	↑ 31%
14-OH metaboliti klaritromicina			↓ 100%	↓ 99%
	Zbog velike terapijske širine klaritromicina, nije potrebno smanjiti doze kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Doze klaritromicina veće od 1 g na dan ne bi trebalo davati istovremeno sa ritonavijom (bilo da je doziran kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač). Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega, treba razmotriti smanjenje doze klaritromicina: kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina 30 do 60 mL/min dozu treba smanjiti za 50%, kod pacijenta kod kojih je klirens kreatinina manji od 30 mL/min, dozu treba smanjiti za 75%.			
Delamanid	Ne postoje ispitivanja interakcija samo sa ritonavijom. U ispitivanju interakcija delamanida u dozi od 100 mg dva puta dnevno i lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana kod zdravih dobrovoljaca, izloženost metabolitu delamanida DM-6705 je bila povećana za 30%. Zbog rizika od produženja QTc intervala koje se povezuje sa metabolitom DM-6705, ukoliko je neophodna istovremena primena delamanida i ritonavira, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a pacijenta sve vreme tokom trajanja lečenja delamanidom (videti odeljak 4.4 i <i>Sažetak karakteristika leka</i> za delamanid).			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Eritromicin, itraconazol	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek inhibira CYP3A i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija eritromicina i itraconazola u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se eritromicin ili itraconazol primenjuju zajedno sa ritonavikom.			
Ketokonazol	200 dnevno	500 na 12h	↑ 3,4 puta	↑ 55%
Ritonavir inhibira CYP3A-posredovan metabolizam ketokonazola. Zbog povećane incidence gastrointestinalnih i hepatičkih neželjenih reakcija, uzeti u obzir smanjenje doze ketokonazola kad se daje istovremeno sa ritonavikom, doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač.				
Sulfametoksazol/trimetoprim ²	800/160, jednokratno	500 na 12h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
Nije neophodna promena doze sulfametoksazol/trimetoprima tokom istovremene primene sa ritonavikom.				
Antipsihotici/neuroleptici				
Klozapin, pimozid	Istovremena primena ritonavira najverovatnije dovodi do povećanja koncentracija klozapina u plazmi ili pimozida i zato je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Haloperidol, risperidon, tioridazin	Ritonavir, doziran kao antiretrovirusni lek, najverovatnije inhibira CYP2D6 i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija haloperidola, risperidona i tioridazina. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se ovi lekovi primenjuju zajedno sa antiretrovirusnim dozama ritonavira.			
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A ritonavikom, može se očekivati povećanje koncentracije kvetiapina. Istovremena primena leka Norvir i kvetiapina je kontraindikovana, jer može doći do povećanja toksičnosti uzrokovane kvetiapienom (videti odeljak 4.3).			
β2-agonisti (dugog dejstva)				
Salmeterol	Ritonavir inhibira CYP3A4 i stoga se očekuje značajno povećanje koncentracije salmeterola u plazmi. Stoga se istovremena primena ne preporučuje.			
Blokatori kalcijumovih kanala				
Amlodipin, diltiazem, nifedipin	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija blokatora kalcijumovih kanala. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se ovi lekovi primenjuju zajedno sa ritonavikom.			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Antagonisti endotelina				
Bosentan	Istovremena primena bosentana i ritonavira može povećati maksimalne koncentracije bosentana u stanju ravnoteže (C _{max}) i površinu ispod krive (PIK).			
Riociguat	Koncentracije u serumu mogu biti povećane usled CYP3A inhibicije povezane sa ritonavikom. Istovremena primena riociguata sa lekom Norvir se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 i <i>Sažetak karakteristika leka</i> za riociguat).			
Ergot derivati				
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Istovremena primena ritonavira verovatno povećava koncentraciju ergot derivata i zato je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Lekovi koji utiču na GI motilitet				
Cisaprid	Istovremena primena ritonavira verovatno povećava koncentraciju cisaprida u plazmi i zato je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Inhibitori proteaze HCV-a				
Simeprevir	200 na dan	100 na 12h	↑ 7,2 puta	↑ 4,7 puta
Ritonavir inhibira CYP3A4 što dovodi do povećanja koncentracije simeprevira u plazmi. Istovremena primena ritonavira i simeprevira se ne preporučuje.				
Inhibitori HMG Co-A reduktaze				
Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Inhibitori HMG-CoA reduktaze koji su veoma zavisni od CYP3A metabolizma, kao što su lovastatin i simvastatin, očekuje se da imaju značajno povećanje plazma koncentracija kada su dati istovremeno sa ritonavikom, doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač. Pošto povećane koncentracije lovastatina i simvastatina mogu predisponirati pacijente na pojavu miopatija, uključujući rabdomiolizu, kombinacija ovih lekova sa ritonavikom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Metabolizam atorvastatina je manje zavistan od CYP3A. Iako eliminacija rosuvastatina ne zavisi od CYP3A, povećanje izloženosti rosuvastatina je zabeleženo pri istovremenoj primeni sa ritonavikom. Mehanizam ove interakcije je nejasan, ali može biti posledica inhibicije transportera. Kada se koristi sa ritonavikom, doziranim kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, treba dati najniže moguće doze atorvastatina ili rosuvastatina. Metabolizam pravastatina i fluvastatina nije zavistan od CYP3A, i interakcije sa ritonavikom se ne očekuju. Ako je indikovana terapija sa inhibitorom HMG-CoA reduktaze, preporučuje se pravastatin ili fluvastatin.			
Hormonski kontraceptivi				
Etinilestradiol	50 mikrograma, jednokratna doza	500 na 12h	↓ 40%	↓ 32%
Zbog smanjenja koncentracija etinilestradiola, barijerni metod ili drugi nehormonski metod kontracepcije treba primeniti prilikom istovremene primene ritonavira kao antivirusnog leka ili kao farmakokinetičkog pojačivača. Ritonavir može izmeniti profil uterinog krvarenja i smanjiti efikasnost kontraceptiva koji sadrže estradiol (videti odeljak 4.4).				

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Imunosupresivi				
Ciklosporin, takrolimus, everolimus	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija everolimus ciklosporina, takrolimusa ili everolimusa u plazmi. Preporučuje pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se ovi lekovi primenjuju zajedno sa ritonavirom.			
Fosfodiesterazni (PDE5) inhibitori				
Avanafil	50, jednokratna doza	600 na 12 h	↑ 13 puta	↑ 2,4 puta
	Istovremena primena avanafila sa ritonavirom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Sildenafil	100, jednokratna doza	500 na 12h	↑ 11 puta	↑ 4 puta
	Treba biti oprezan pri istovremenoj primeni sildenafil za terapiju erektilne disfunkcije sa ritonavirom doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, a ukupna doza sildenafil nikako ne sme biti veća od 25 mg za 48 sati (videti i odeljak 4.4). Istovremena primena sildenafil sa ritonavirom kontraindikovana je kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (videti odeljak 4.3).			
Tadalafil	20, jednokratna doza	200 na 12h	↑ 124%	↔
	Potreban je oprez kod istovremene primene tadalafil sa ritonavirom, u lečenju erektilne disfunkcije, doziranim kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, a doza tadalafil ne sme biti veća od 10 mg na svakih 72 sata, uz pojačanu kontrolu pojave neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4). Pri istovremenoj primeni tadalafil i ritonavira kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom, pogledati <i>Sažetak karakteristika leka</i> za tadalafil.			
Vardenafil	5, jednokratna doza	600 na 12h	↑ 49 puta	↑ 13 puta
	Istovremena primena vardenafila i ritonavira je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Sedativi/hipnotici				
Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni i parenteralni midazolam	Istovremena primena ritonavira verovatno će dovesti do povećanih koncentracija klorazepata, diazepama, estazolama i flurazepama u plazmi i zato je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Midazolam se u velikoj meri metaboliše pomoću CYP3A4. Istovremena primena sa lekom Norvir može u velikoj meri povećati koncentraciju ovog benzodiazepina. Nije sprovedeno ispitivanje interakcija lek Norvir sa benzodiazepinima. Na osnovu podataka o drugim inhibitorima CYP3A4, očekuju se značajno veće koncentracije midazolama u plazmi nakon oralne primene. Stoga, Norvir se ne sme primenjivati istovremeno sa oralno primenjenim midazolamom (videti u odeljku 4.3), dok je neophodan oprez pri istovremenoj primeni leka Norvir i parenteralno primenjenog midazolama. Podaci dobijeni nakon istovremene primene parenteralnog midazolama sa drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće tro-do četverostruko povećanje koncentracija midazolama u plazmi. Ukoliko se Norvir primenjuje istovremeno sa parenteralno primenjenim midazolamom, primena se mora vršiti u jedinici intenzivne nege ili sličnom okruženju, koje obezbeđuje pažljivo kliničko praćenje i odgovarajuće lečenje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Treba uzeti u obzir prilagođavanje doze midazolama, posebno ukoliko se primenjuje više od jedne doze midazolama.			
Triazolam	0,125, jednokratna doza	200, 4 doze	↑ > 20 puta	↑ 87%
	Istovremena primena ritonavira verovatno će dovesti do povećanih koncentracija triazolama u plazmi i zato je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).			
Petidin	50, oralna jednokratna doza	500 na 12h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetidin			↑ 47%	↑ 87%
	Istovremena primena petidina i ritonavira je kontraindikovana zbog povećanih koncentracija metabolita norpetidina koji deluje kao analgetik i stimulator CNS-a. Povišene koncentracije norpetidina mogu povećati rizik od efekata na CNS (npr. epileptični napadi), videti odeljak 4.3.			
Alprazolam	1, jednokratna doza	200 na 12h, 2 dana 500 na 12h, 10 dana	↑ 2,5 puta ↓ 12%	↔ ↓ 16%
	Metabolizam alprazolama je inhibiran kod uvođenja ritonavira. Posle primene ritonavira tokom 10 dana, nije primećen inhibicioni efekat ritonavira. Potreban je oprez u toku prvih nekoliko dana primene alprazolama zajedno sa ritonavir, doziran kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, pre nego što se indukuje metabolizam alprazolama.			
Buspiron	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija buspirona u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se buspiron primenjuje zajedno sa ritonavir.			

Interakcije - Delovanje ritonavira na ne-antiretrovirusne lekove

Istovremeno primenjen lek	Doza istovremeno primenjenog leka (mg)	Doza leka Norvir (mg)	Delovanje istovremeno primenjenog leka na PIK	Delovanje istovremeno primenjenog leka na C _{max}
Lekovi za spavanje				
Zolpidem	5	200, 4 doze	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem i ritonavir mogu se dati istovremeno, uz pažljivo praćenje radi sprečavanja pojave prekomernih sedativnih efekata.				
Lekovi za odvikavanje od pušenja				
Bupropion	150	100 na 12h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 na 12h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion se prvenstveno metaboliše pomoću CYP2B6. Očekuje se da istovremena primena bupropiona sa ponovljenim dozama ritonavira snižava koncentracije bupropiona. Smatralo se da su ovi efekti posledica indukcije metabolizma bupropiona. Međutim, pošto je ritonavir inhibirao CYP2D6 <i>in vitro</i> , preporučenu dozu bupropiona ne treba prekoračivati. U suprotnosti sa dugoročnom primenom ritonavira, nije bilo značajne interakcije sa bupropionom prilikom kratkoročne primene ritonavira (200 mg dva puta dnevno tokom 2 dana), što znači da smanjenje koncentracije bupropiona počinje nekoliko dana nakon započinjanja istovremene primene sa ritonaviirom.				
Steroidi				
Flutikazon propionat, vodeni sprej za nos	200 mikrograma na dan	100 na 12h	↑ ~350 puta	↑ ~ 25 puta
Sistemske efekte kortikosteroida, uključujući Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju (u gore navedenoj studiji koncentracije kortizola u plazmi smanjene su za 86%) zabeleženi su kod pacijenata lečenih ritonaviirom koji su istovremeno primali flutikazon propionat inhalacijom ili intranazalno; slični efekti mogu se javiti i sa drugim kortikosteroidima koji se metabolišu pomoću CYP3A, npr. budesonidom. Prema tome, istovremena primena ritonavira, doziranog kao antiretrovirusni lek ili kao farmakokinetički pojačivač, i ovih glukokortikoida, se ne preporučuje, osim ukoliko potencijalna korist terapije prevazilazi rizik od sistemskih efekata kortikosteroida (videti odeljak 4.4). Treba razmotriti smanjenje doze glukokortikoida sa pažljivim praćenjem lokalnih i sistemskih efekata ili prelazak na glukokortikoid koji nije supstrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Osim toga, u slučaju obustave glukokortikoida može biti potrebno progresivno smanjivanje doze tokom dužeg perioda.				
Deksametazon	Ritonavir, doziran kao farmakokinetički pojačivač ili antiretrovirusni lek, inhibira CYP3A, i, kao rezultat, očekuje se povećanje koncentracija deksametazona u plazmi. Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se deksametazon primenjuje istovremeno sa ritonaviirom.			
Prednizolon	20	200 na 12h	↑ 28%	↑ 9%
Preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih i neželjenih efekata kada se prednizolon primenjuje istovremeno sa ritonaviirom. Vrednost PIK-a metabolita prednizolona povećan je za 37% odnosno 28% posle 4 i 14 dana.				
ND- nije određeno				
1. Zasnovano na poređenju paralelnih grupa				
2. Sufametoksazol primenjen istovremeno sa trimetoprimom.				

Prijavljeni su kardiološki i neurološki neželjeni događaji prilikom istovremene primene ritonavira sa dizopiramidom, meksiletinom ili nefazadonom. Ne može se isključiti mogućnost postojanja interakcija sa ovim lekovima.

Osim gore navedenih interakcija, imajući u vidu da se ritonavir u velikoj meri vezuje za proteine plazme, treba uzeti u obzir mogućnost pojave povećanih terapijskih i toksičnih efekata zbog istiskivanja lekova (istovremeno primenjenih sa ritonavikom) vezanih za proteine plazme.

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Kada se ritonavir koristi kao farmakokinetički pojačivač, važne informacije o interakcijama sa istovremeno datim inhibitorom proteaze mogu se naći u *Sažetku karakteristika leka* za taj inhibitor proteaze.

Inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂-receptora

Inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂-receptora (npr. omeprazol ili ranitidin) mogu smanjiti koncentracije istovremeno primenjenih inhibitora proteaze. Za specifične informacije o uticaju prilikom istovremene primene sa lekovima za smanjenje aciditeta, pogledati *Sažetak karakteristika leka* istovremeno primenjenog inhibitora proteaze. Na osnovu ispitivanja interakcija sa inhibitorima proteaza pojačanim ritonavikom (lopinavir/ritonavir, atazanavir), pri istovremenoj primenjeni omeprazola ili ranitidina ne menja se značajno efikasnost ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača, uprkos neznatnoj promeni u izloženosti (oko 6%-18%).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni broj (>800) trudnica je bio izložen ritonaviru; a veoma ograničen broj (<300) je bio izložen ritonaviru tokom prvog trimestra trudnoće. Ovi podaci se u najvećoj meri odnose na izloženost kada je ritonavir primenjivan u kombinovanoj terapiji, ne u terapijskim dozama za ritonavir, već u manjim dozama kao farmakokinetički pojačivač za druge inhibitore proteaze. Ograničeni podaci ne ukazuju na povećanje stope defekata na rođenju u poređenju sa stopama defekata na rođenju primećenim u sistemima praćenja populacije. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena leka Norvir se može razmatrati u periodu trudnoće, samo ukoliko koristi nadmašuju rizik za fetus.

Ritonavir negativno utiče na oralne kontraceptive. Stoga, za vreme lečenja treba primenjivati efikasan i bezbedan metod kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato da li se lek izlučuje u majčino mleko. Nije mereno izlučivanje u mleko u ispitivanjima na životinjama, međutim ispitivanje na pacovima pokazalo je neka dejstva na razvoj potomaka za vreme laktacije, koja su podudarna sa izlučivanjem ritonavira u mleko te vrste. Žene inficirane HIV-om ne smeju da doje svoje dete ni pod kojim uslovima, da bi se izbegao prenos HIV-a.

Plodnost

Podaci o efektima ritonavira na plodnost kod ljudi nisu dostupni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte ritonavira na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nisu sprovedena. Vrtoglavica je poznato neželjeno dejstvo, o kojoj treba voditi računa pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Neželjene reakcije pri primeni ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača su zavisne od specifičnog inhibitora proteaze primenjenog u kombinaciji. Za informacije o neželjenim reakcijama pogledati *Sažetak karakteristika leka* specifičnog istovremeno primenjenog inhibitora proteaze.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek

Neželjene reakcije u kliničkim studijama postmarkeniških iskustava kod odraslih pacijenata

Najučestalije neželjene reakcije zabeležene među pacijentima na terapiji samo ritonavikom ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima su gastrointestinalne (uključujući dijareju, mučninu, povraćanje, bol u gornjem i donjem abdomenu, neurološki poremećaji (uključujući paresteziju i oralnu parasteziju) i umor/asteniju.

Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Zabeležene su sledeće neželjene reakcije umerenog do teškog intenziteta sa mogućom ili verovatnom povezanošću sa ritonavikom. Unutar svake od ovih grupa neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti: veoma često (>1/10), često (> 1/100, <1/10), povremeno (> 1/1000, <1/100), retko (> 1/10000, <1/1000); nije poznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjeni događaji za koje je navedeno da im učestalost nije poznata zabeleženi su tokom postmarketinškog praćenja.

Neželjena dejstva u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju kod odraslih pacijenata		
Klasa sistemi organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Smanjen broj leukocita, smanjena koncentracija hemoglobina, smanjen broj neutrofila, povećan broj eozinofila, trombocitopenija
	Povremeno	Povećan broj neutrofila
Poremećaji imunskog sistema	Često	Hipersenzitivnost, uključujući urtikariju i edem lica
	Retko	Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, giht, edem i periferni edem, dehidracija (obično udružena sa GIT simptomima)
	Povremeno	Diabetes mellitus
	Retko	Hiperglikemija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Disgeuzija,oralna i periferna parestezija, vrtoglavica, periferna neuropatija
	Često	Nesanica, anksioznost, konfuzija, poremećaj pažnje, sinkopa, epileptični napad
Poremećaji oka	Često	Zamagljen vid

Kardiološki poremećaji	Povremeno	Infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija, hipotenzija uključujući i ortostatsku hipotenziju, hladni eksteremiteti
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Faringitis, orofaringealni bol, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Bol u gornjem i donjem abdomenu, mučnina, dijareja (uključujući ozbiljne dijareje sa disbalansom elektrolita), povraćanje, dispepsija
	Često	Anoreksija, nadutost, ulceracije usne duplje, gastrointestinalno krvarenje, gastroezofagealni refluks, pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Hepatitis (uključujući povećanje vrednosti AST, ALT i GGT), povećanje bilirubina u krvi (uključujući žuticu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Pruritus, osip (uključujući eritematozni i makulopapularni)
	Često	Akne
	Retko	<i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgija i bol u leđima
	Često	Miozitis, rabdomioliza, mialgija, miopatija/povećanje CPK
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Povećano mokrenje, oštećenje bubrega (npr. oligurija, povećanje koncentracije kreatinina)
	Povremeno	Akutna renalna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Menoragija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Umor, uključujući asteniju, crvenilo uz osećaj vrućine
	Često	Povišena telesna temperatura, gubitak telesne mase
Ispitivanja	Često	Povećana vrednost amilaze, smanjena koncentracija slobodnog i ukupnog tiroksina
	Povremeno	Povećana koncentracije glukoze, povećana koncentracija magnezijuma, povećana vrednost alkalne fosfataze

Opis odabranih neželjenih dejstava

Povišenje vrednosti transaminaza jetre više nego petostruko od gornje granice normale, klinički manifestan hepatitis i žutica, javili su se kod pacijenata koji su primali ritonavir sam ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Metabolički parametri

Tokom antivirusne terapije može se povećati telesna masa i nivo lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa ozbiljnom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može doći do pojave inflamatornih reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije (videti odeljak 4.4). Autoimunski poremećaji (kao što je Gravesova bolest) su takođe prijavljeni; međutim, zabeleženo je varijabilno vreme pojave poremećaja koje može biti i više meseci nakon započinjanja lečenja (videti odeljak 4.4).

Pankreatitis je zapažen kod pacijenata koji su primali terapiju ritonavinom, uključujući one koji su razvili hipertrigliceridemiju. U nekim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda. Pacijenti sa uznapredovalom HIV bolešću mogu biti izloženi većem riziku od povišenih vrednosti triglicerida i pankreatitisa (videti odeljak 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili koji su duže vreme na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil leka Norvir kod dece uzrasta 2 i više godina je sličan kao kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustva sa akutnim predoziranjem ritonavinom kod ljudi su ograničena. U kliničkoj studiji jedan pacijent je uzimao ritonavir u dozi od 1500 mg/dan tokom dva dana i prijavljena je pojava parestezija, koja se povukla nakon smanjivanja doze. Prijavljen je slučaj renalne insuficijencije sa eozinofilijom.

Znaci toksičnosti, zapaženi kod životinja (miš i pacov), su smanjena aktivnost, ataksija, dispnea i tremor.

Lečenje

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje ritonavinom. Terapija predoziranja ritonavinom treba da se sastoji od opštih suportivnih mera koje podrazumevaju praćenje vitalnih znakova i opservaciju kliničkog stanja pacijenta. S obzirom na to da karakteristike rastvaranja i mogućnost transintestinalne eliminacije, predlaže se lečenje predoziranja primenom gastrične lavaže i primena aktivnog uglja. S obzirom na to da se

ritonavir u najvećoj meri metaboliše preko jetre i da je u velikom procentu vezan za proteine, dijaliza verovatno ni bi značajnije pomogla u uklanjanju leka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu, inhibitori proteaze

ATC šifra: J05AE03

Ritonavir doziran kao farmakokinetički pojačivač

Farmakokinetičko pojačavanje od strane ritonavira je bazirano na njegovoj aktivnosti kao snažnog inhibitora CYPA3-posredovanog metabolizma. Step en pojačanja zavisi od metaboličkog puta istovremeno datog inhibitora proteaze i od uticaja tog inhibitora proteaze na metabolizam ritonavira. Maksimalna inhibicija metabolizma istovremeno primenjenog inhibitora proteaze se, generalno, postiže dozama ritonavira od 100 mg dnevno do 200 mg dva puta dnevno, i zavisi od istovremeno primenjenog inhibitora proteaze. Za dodatne informacije o efektima ritonavira na metabolizam istovremeno primenjenog inhibitora proteaze videti odeljak 4.5 i *Sažetak karakteristika leka* za odgovarajući istovremeno primenjeni IP.

Ritonavir doziran kao antiretrovirusni lek

Ritonavir je oralno aktivan peptidomimetički inhibitor HIV-1 i HIV-2 aspartil proteaza. Inhibicija proteaze HIV čini enzim nesposobnim za obradu *gag-pol* prekursora poliproteina što dovodi do stvaranja HIV partikula nezrele morfologije, koje nisu sposobne da započnu nov ciklus infekcije. Ritonavir ima selektivan afinitet prema HIV proteazi i ima veoma nisku inhibitornu aktivnost prema humanoj aspartil proteazi. Ritonavir je prvi inhibitor proteaze (registrovan 1996.) sa efikasnošću dokazanom u kliničkoj studiji. Međutim, zbog metaboličkih inhibitornih svojstava ritonavira, njegova primena kao farmakokinetičkog pojačivača ostalih inhibitora proteaze je dominantna primena u kliničkoj praksi (videti odeljak 4.2).

Efekti na elektrokardiogram

QTcF interval je ispitivan u randomizovanoj placebom i aktivno (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno)-kontrolisanoj ukrštenoj (engl. *crossover*) studiji na 45 zdravih odraslih osoba, sa 10 merenja tokom 12 sati trećeg dana. Maksimalne srednje razlike (95% gornji interval pouzdanosti) u QTcF u odnosu na placebo bile su 5,5 (7,6) za ritonavir 400 mg dva puta dnevno. Izloženost ritonaviru trećeg dana je bila približno 1,5 puta veća od one primećene sa 600 mg dva puta dnevno u stanju ravnoteže. Nijedna osoba nije imala povećanje QTcF ≥ 60 ms u odnosu na početno stanje ili QTcF interval koji prevazilazi potencijano klinički relevantnu granicu od 500 ms.

U istoj studiji takođe je zabeleženo umereno produženje PR intervala trećeg dana kod osoba koje su primale ritonavir. Srednje promene PR intervala, u odnosu na početno stanje, bile su u rasponu 11,0 do 24,0 ms tokom 12-satnog intervala posle primljene doze. Maksimalni PR interval bio je 252 ms, a nije primećen AV blok drugog ili trećeg stepena. (videti odeljak 4.4).

Rezistencija

Ritonavir-rezistentni izolati HIV-1 su selektovani *in vitro* i izolovani kod pacijenata lečenih terapijskim dozama ritonavira.

Smanjenje antiretrovirusne aktivnosti ritonavira je primarno povezano sa mutacijama proteaze V82A/F/T/S i 184V. Nakupljanje ostalih mutacija u genu za proteazu (uključujući mutacije na pozicijama 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) može takođe doprineti rezistenciji ritonavira. Generalno, kako se mutacije povezone sa rezistencijom na ritonavir nakupljaju, mogućnost izbora drugog inhibitora proteaze opada zbog unakrsne rezistencije. Za specifične informacije o mutacijama proteaze i posledičnom smanjenju terapijskog odgovora

na ove lekove konsultovati *Sažetak karakteristika leka* drugih inhibitora proteaze i njihovu ostalu noviju zvaničnu dokumentaciju.

Klinički farmakodinamski podaci

Dejstvo ritonavira (samog ili u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima) na biološke markere aktivnosti bolesti kao što je broj CD4 ćelija i virusna RNK, ispitivano je u nekoliko studija koje uključuju pacijente inficirane HIV-om. Sledeće studije su najvažnije:

Primena kod odraslih

Kotrolisana studija, završena 1996, sa ritonavirrom kao dodatnom terapijom kod pacijenata inficiranih HIV-om, prethodno intenzivno lečenih nukleozidnim analogima i sa početnim brojem CD4 ćelija ≤ 100 ćelija/mikrolitru, pokazala je sniženje mortaliteta i manifestacije AIDS-a. Promena srednje vrednosti sa početnog stanja tokom 16 nedelja za HIV RNK nivo je bila $-0,79 \log_{10}$ (maksimalno srednje sniženje: $1,29 \log_{10}$) u grupi koja je primala ritonavir prema $-0,01 \log_{10}$ u kontrolnoj grupi. Najčešće korišćeni nukleozidi u ovoj studiji su bili zidovudin, stavudin, didanozin i zalcitabin.

U studiji završenoj 1996. koja je uključivala pacijente inficirane HIV-1 sa manje uznapredovalom bolešću (CD4 200-500 ćelija/mikrolitru) bez prethodne antiretrovirusne terapije, ritonavir u kombinaciji sa zidovudinom ili sam, smanjio je virusno opterećenje u plazmi i povećao broj CD4 ćelija. Srednja prosečna promena, od početnog stanja, tokom 48 nedelja za HIV RNK nivo je bila $-0,88 \log_{10}$ u grupi koja je primala ritonavir, prema $-0,66 \log_{10}$ u grupi koja je primala ritonavir +zidovudin, prema $-0,42 \log_{10}$ u grupi koja je primala zidovudin.

Nastavak lečenja ritonavirrom treba proceniti na osnovu virusnog opterećenja zbog mogućnosti pojavljivanja rezistencije kao što je opisano u odeljku 4.1.

Pedijatrijska primena

U otvorenoj studiji, završenoj 1998. sa klinički stabilnom decom inficiranom HIV-om, koja su lečena trostrukim režimom (ritonavir, zidovudin i lamivudin), nakon 48 nedelja lečenja razlika u nivou detektovane RNK je bila značajna ($p=0,03$).

U studiji završenoj 2003., 50 dece sa HIV-1 infekcijom, koja prethodno nisu primala inhibitor proteaze ni lamivudin, uzrasta 4 nedelje do 2 godine, primali su ritonavir 350 ili 450 mg/m² svakih 12 sati zajedno sa zidovudinom 160 mg/m² svakih 8 sati i lamivudinom 4 mg/kg svakih 12 sati. U *intent-to-treat* analizi 72% i 36% dece je postiglo smanjenje nivoa RNK HIV-1 u plazmi na ≤ 400 kopija/mL posle 16, odnosno 104 nedelje, respektivno. Odgovor je bio sličan sa oba dozna režima i u svim starosnim grupama.

U studiji završenoj 2000. godine, 76 dece uzrasta od 6 meseci do 12 godina inficiranih HIV-1, koja nisu prethodno lečena inhibitorom proteaze niti lamivudinom i/ili stavudinom, bilo je na terapiji sa 350 ili 450 mg/m² ritonavira svakih 12 sati uz istovremenu upotrebu lamivudina i stavudina. U *intent-to-treat* analizi, 50%, odnosno 57% pacijenata u grupama koje su primale 350 i 450 mg/m², respektivno, postiglo je smanjenje nivoa RNK HIV-1 u plazmi na ≤ 400 kopija/mL u 48 nedelji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ne postoji oblik za parenteralnu primenu ritonavira, pa iz tog razloga stepen resorpcije i apsolutna bioraspoloživost nisu utvrđeni. Farmakokinetika ritonavira tokom višekratnog doziranja ispitana je kod HIV pozitivnih odraslih dobrovoljaca u uslovima koji nisu bili natašte. Nakon višekratnog doziranja, nakupljanje ritonavira je nešto manja od one predviđene na osnovu pojedinačne doze, a usled povećanja prividnog klirensa (Cl/F) koji je povezan sa vremenom uzimanja i dozom leka. Primećeno je da se koncentracija ritonavira neposredno pred primenu sledeće doze (engl. *trough concentrations*) vremenom snižava, verovatno usled indukcije enzima, ali se čini da se stabilizuje pri kraju 2 nedelje. Vreme za postizanje

maksimalne koncentracije (T_{max}) je ostalo konstantno, tj. približno 4 sata sa povećanjem doze. Renalni klirens je u proseku bio manji od 0,1 L/h i relativno konstantan u celom rasponu doza.

Farmakokinetički parametri pri različitim režimima doziranja samog ritonavira prikazani su u Tabeli ispod. Koncentracije ritonavira u plazmi nakon primene tableta u pojedinačnoj dozi od 100 mg slične su kao kod primene doze od 100 mg u obliku kapsule, meke, nakon jela.

	Režim doziranja ritonavira				
	100 mg jednom dnevno	100 dva puta dnevno ¹	200 mg jednom dnevno	200 mg dva puta dnevno	600 mg dva puta dnevno
C_{max} (mikrograma/mL)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{trough} (mikrograma/mL)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ ili } 24}$ (mikrogram·h/mL)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (L/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹ Vrednosti izražene kao geometrijska sredina. Napomena: ritonavir je primenjen posle obroka za sve navedene dozne režime.

Delovanje hrane na oralnu resorpciju

Hrana neznatno smanjuje bioraspoloživost Norvir tableta. Primena Norvir tableta u pojedinačnoj dozi od 100 mg uz umereno mastan obrok (857 kcal, 31% kalorija iz masti) ili veoma mastan obrok (907 kcal, 52% kalorija iz masti) je povezana sa srednjim smanjenjem u PIK i C_{max} ritonavira od 20-23%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije (V_B/F) ritonavira je približno 20-40 L nakon primene doze od 600 mg. Vezivanje ritonavira za proteine humane plazme je približno 98-99% i konstantno je pri opsegu koncentracija od 1,0-100 mikrograma/mL. Ritonavir se vezuje za humani alfa 1-kiseli glikoprotein (AAG) i humani serumski albumin (HAS) sa uporedivim afinitetima.

Studije tkivne distribucije sa ¹⁴C-obebeženim ritonavijom kod pacova su pokazale da jetra, adrenalne žlezde, pankreas, bubrezi i tiroidea imaju najveće koncentracije ritonavira. Odnos tkiva i plazme od približno 1 izmeren u limfnim nodusima pacova ukazuje da se ritonavir distribuira u limfno tkivo. Ritonavir minimalno prolazi u mozak.

Metabolizam

Zapaženo je da se ritonavir u velikom stepenu metaboliše putem hepatičkog sistema citohroma P450, primarno putem izoenzima CYP3A4 i u manjoj meri CYP2D6. Studije na životinjama kao i *in vitro* eksperimenti sa humanim hepatičkim mikrozomima ukazuju da ritonavir primarno podleže oksidativnom metabolizmu. Identifikovano je četiri metabolita ritonavira kod čoveka. Metabolit oksidacije izopropiltiazol (M-2) je glavni metabolit i ima antivirusnu aktivnost sličnu matičnom leku. Međutim, PIK M-2 metabolita iznosi približno 3% od PIK matičnog leka.

Niske doze ritonavira pokazuju značajan efekat na farmakokinetiku ostalih inhibitora proteaza (i drugih proizvoda koje metaboliše CYP3A4) i drugi inhibitori proteaza mogu uticati na farmakokinetiku ritonavira (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

Studije kod ljudi sa ritonavijom obebeženim radioaktivnim izotopom su pokazale da se ritonavir primarno eliminiše hepatobilijarnim putem, približno 86% radioobebeživača je bilo u stolici, a deo od toga se smatra da

je neresorbovani ritonavir. Ove studije su pokazale da bubrežna eliminacija nije glavni put eliminacije ritonavira. Ovo je u skladu sa zapažanjima u ispitivanjima na životinjama.

Posebne populacije pacijenata

Nema klinički značajnih razlika u PIK ili C_{max} između muškaraca i žena. Farmakokinetički parametri ritonavira nisu statistički značajno zavisni od telesne mase kao ni od mase tela bez masti. Koncentracije ritonavira u plazmi kod pacijenata starosti 50-70 godina kada je dat u dozi od 100 mg u kombinaciji sa lopinavirom ili u većim dozama u odsustvu drugog inhibitora proteaze slična je kao kod mladih odraslih osoba.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nakon višekratnog doziranja ritonavira kod zdravih dobrovoljaca (500 mg dva puta dnevno) i kod osoba sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom (*Child Pugh* klase A ili B, 400 mg dva puta dnevno) izloženost ritonaviru nakon normalizacije doze nije se značajno razlikovala između ove dve grupe.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Farmakokinetički parametri ritonavira nisu ispitivani kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Međutim, pošto je renalni klirens ritonavira neznatan, kod ovih pacijenata se ne očekuju promene u ukupnom klirensu.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički parametri ritonavira u stanju ravnoteže su ispitivani kod dece uzrasta iznad 2 godine, inficirane HIV-om, koja su primala dozu ritonavira od 250 mg/m² dva puta dnevno do 400 mg/m² dva puta dnevno. Koncentracije ritonavira dobijene nakon primene 350 do 400 mg/m² dva puta dnevno kod pedijatrijskih pacijenata mogle su se uporediti sa onim dobijenim kod odraslih nakon primene 600 mg (približno 330 mg/m²) dva puta dnevno. U svim doznim grupama, oralni klirens ritonavira ($Cl/F/m^2$) bio je oko 1,5 do 1,7 puta brži kod pedijatrijskih pacijenata starosti iznad 2 godine nego kod odraslih.

Farmakokinetički parametri ritonavira u stanju ravnoteže evaluirani su kod HIV-inficirane dece uzrasta manje od 2 godine, koja su primala ritonavir u dozi od 350 do 450 mg/m² dva puta dnevno. Koncentracije ritonavira u ovoj studiji bile su veoma varijabilne i u izvesnom stepenu niže od onih zabeleženih kod odraslih pacijenata koji su primali 600 mg (oko 330 mg/m²) dva puta dnevno. U svim doznim grupama, oralni klirens ritonavira ($Cl/F/m^2$) smanjivao se sa starošću, sa srednjim vrednostima od 9,0 L/h/m² kod dece uzrasta ispod 3 meseca, 7,8 L/h/m² kod dece uzrasta između 3 i 6 meseci i 4,4 L/h/m² kod dece uzrasta između 6 i 24 meseca.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti ponavljane doze kod životinja pokazale su da su glavni ciljni organi jetra, retina, tiroidea i bubrezi. Promene na jetri podrazumevaju hepatocelularne, bilijarne i promene elemenata fagocitoze, i udruženi su sa povećanjem vrednosti enzima jetre. Hiperplazija retinalnog pigmentnog epitela (RPE) i degeneracija retine su viđene u svim studijama sa ritonavikom na glodarima, ali nisu primećene na psima. Dokazi dobijeni upotrebom mikroskopa visoke rezolucije sugerišu da ove retinalne promene mogu biti sekundarna posledica fosfolipidoze. Međutim, kliničke studije na ljudima ne ukazuju na postojanje dokaza o promenama na nivou oka koje izaziva lek. Sve promene na tiroidei su bile reverzibilne nakon isključenja ritonavira. Kliničke studije sprovedene na ljudima ne otkrivaju klinički značajne promene funkcionalnih testova tiroidee. Promene na bubrezima koje uključuju tubularnu degeneraciju, hroničnu inflamaciju i proteinuriju su zapažene kod pacova i izgleda da predstavljaju spontano oboljenje specifično za vrstu. Štaviše, nisu zapažene značajne kliničke bubrežne abnormalnosti u kliničkim ispitivanjima.

Razvojna toksičnost je primećena kod pacova (embrioletalnost, smanjena telesna masažina fetusa, odložena osifikacija i visceralne promene, uključujući odloženo spuštanje testisa) i javljala se uglavnom prilikom primene toksičnih doza za majku. Razvojna toksičnost kod kunića (embrioletalnost, smanjen okot i smanjena telesna masa fetusa) se javljala uglavnom prilikom primene toksičnih doza za majku.

Nije pronađeno da ritonavir deluje mutageno ili klastogeno u bateriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja koja uključuju Amesov test bakterijske reverzne mutacije upotrebom *S. typhimurium* i *E. coli*, test mišijeg limfoma, test mišijeg mikronukleusa i ispitivanje hromozomskih aberacija na humanim limfocitima.

Studije dugoročne karcinogenosti ritonavira kod miševa i pacova otkrivaju tumorski potencijal specifičan za ove vrste, ali se on ne smatra relevantnim za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

kopovidon K28

sorbitanlaurat

kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

natrijum-stearilfumarat.

Omotač film tablete:

hipromeloza

titan-dioksid (E 171)

makrogoli

hidroksipropilceluloza

talk

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

polisorbat 80

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperature uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bela boca od polietilena visoke gustine (HDPE) koja je zatvorena sigurnosnim polipropilenskim ili polietilenskim zatvaračem i sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD- NOVI BEOGRAD
Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03442-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.02.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.