

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 80 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 80 mg rytonawiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Alkohol (43,2% v/v)

Glikol propylenowy (26,0% v/v)

Polioksyetylenowany olej rycynowy 35

Żółcień pomarańczowa (E110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Roztwór do podawania doustnego jest prawie przezroczysty, o pomarańczowej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1 (dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Norvir w postaci roztworu podaje się doustnie, najlepiej z jedzeniem.

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1, w podanych niżej dawkach, dopuszczono do obrotu do stosowania z rytonawirem, jako środkiem nasilającym ich właściwości farmakokinetyczne.

Dorośli

Amprenawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę.

Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w jednym produkcie z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg + 100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ART, ang. antiretroviral

treatment). U pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART, leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie stosować sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 200 mg dwa razy na dobę (nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni).

Darunawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe. Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART.

Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART.

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawkowania, patrz informacje o produkcie leczniczym dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o dawkowaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby nie należy podawać rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) bez dekompensacji, ze względu na brak badań farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, ponieważ stężenie podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy (PI) może się zwiększyć. Szczególne zalecenia odnośnie stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Należy zapoznać się z ChPL dla podawanego w skojarzeniu PI w celu uzyskania informacji o szczególnym dawkowaniu w tej populacji pacjentów.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli

Zalecana dawka produktu Norvir roztwór doustny wynosi 600 mg (7,5 ml) dwa razy na dobę, doustnie.

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru w początkowym okresie leczenia może przyczynić się do poprawy tolerancji leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (3,75 ml) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie przez okres nie dłuższy niż 14 dni dawkę zwiększać o 100 mg (1,25 ml) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Pacjenci nie powinni otrzymywać dawki 300 mg dwa razy na dobę dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

Zalecana dawka produktu Norvir roztwór doustny wynosi u dzieci 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie powinna przekraczać 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu Norvir należy

rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększać co 2 – 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Odmierzoną dawkę leku należy podawać za pomocą kalibrowanej strzykawki.

Wytyczne dotyczące dawkowania produktu Norvir roztwór doustny u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała* (m ²)	Dawka 250 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	Dawka 300 mg/m ² pc. dwa razy na dobę	Dawka 350 mg/m ² pc. dwa razy na dobę
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)

* Powierzchnię ciała (pc.) można wyliczyć z następującego wzoru:
$$\text{pc. (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}) / 3600}$$

Dawki leku w przeliczeniu na powierzchnię ciała, której nie uwzględniono w powyższej tabeli, można obliczyć w podany poniżej sposób:

Aby obliczyć objętość leku (w ml), którą należy podać, powierzchnię ciała należy pomnożyć przez współczynnik 3,1 – dawka 250 mg/m² pc.; 3,8 – dawka 300 mg/m² pc. i 4,4 – dawka 350 mg/m² pc.

Roztwór doustny rytonawiru zawiera również glikol propylenowy (26,0% v/v). Aby uniknąć działania toksycznego alkoholu i glikolu propylenowego, należy brać pod uwagę całkowitą ilość tych substancji pomocniczych znajdującą się we wszystkich lekach, które podaje się niemowlęciu, w tym w roztworze doustnym rytonawiru (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak danych dotyczących tej populacji pacjentów i dlatego nie można przedstawić szczególnych zaleceń odnośnie dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami i dlatego jego usunięcie z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Rytonawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Norvir u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Gorzki smak produktu Norvir roztwór doustny można złagodzić mieszając lek z napojem mlecznym o smaku czekoladowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kiedy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych PI, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach.

Rytonawiru nie należy stosować jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne lub leku przeciwretrowirusowego u pacjentów z niewyróbną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie następujących produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie ekspozycji na podawany w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia istotnych pod względem klinicznym działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W przypadku niektórych produktów leczniczych przeciwwskazania mogą dotyczyć bardziej sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwretrowirusowy niż sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne (np. ryfabutyna i worykonazol).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksydamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmicyjne	Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwgrzybicze	Worykonazol	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (400 mg dwa razy na dobę i więcej) z worykonazolem ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość utraty działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicina	Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki.
Leki przeciw mykobakteriom	Ryfabutyna	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (500 mg dwa razy na dobę) jako leku przeciwtretowirusowego z ryfabutyną ze względu na zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy i ryzyko działań niepożądanych, w tym zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne z ryfabutyną podano w punkcie 4.5.
Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Klozapina, pimozyd	Zwiększenie stężeń klozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Pochodne sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem sildenafilu reakcji niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).
Zmniejszenie stężenia rytonawiru		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Kiedy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy PI, należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

Zaleca się dodatkową kontrolę pacjenta w przypadku wystąpienia biegunki. Stosunkowo częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć wchłanianie i skuteczność (w wyniku pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Silne, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka związane z przyjmowaniem rytonawiru, mogą również pogorszyć czynność nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Hemofilia

Informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u chorych na hemofilię typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących

dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zapalenie trzustki

Należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie produktem Norvir (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i groźących zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwvirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich monitorować zgodnie ze standardowymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia oznak pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroba nerek

Ponieważ klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu (patrz również punkt 4.2).

Podczas stosowania w praktyce klinicznej z fumaranem dizoproksylu tenofowiru informowano o niewydolności nerek, zaburzeniu czynności nerek, zwiększeniu stężenia kreatyniny, hipofosfatemii i uszkodzeniu bliższych kanalików nerkowych (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Rytonawir roztwór doustny zawiera polioksyetylowany olej rycynowy, który może powodować zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

Rytonawir roztwór doustny zawiera również barwnik azowy, żółcień pomarańczową (E110), który może wywołać reakcje alergiczne.

Roztwór doustny rytonawiru zawiera alkohol (43% v/v), tzn. do 2572,5 mg w maksymalnej dawce – 600 mg, co jest równoważne 81 ml piwa (4%), 23 ml wina (14%). Każda dawka 100 mg zawiera do 428,8 mg alkoholu, a każda dawka 200 mg zawiera 857,5 mg alkoholu. Należy zatem unikać jednoczesnego podawania produktu Norvir z disulfiramiem lub lekami wywołującymi reakcje podobne

jak disulfiram (np. metronidazol). Należy to również uwzględnić u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i grup zwiększonego ryzyka takich, jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

Szczególne ryzyko toksyczności w związku z ilością alkoholu i glikolu propylenowego zawartych w roztworze doustnym Norvir

Pracownicy służby zdrowia powinni zdawać sobie sprawę, że roztwór doustny Norvir jest silnie stężony i zawiera substancje pomocnicze – alkohol (43,2% v/v) i glikol propylenowy (26,0% v/v). 5 ml roztworu Norvir (stosowanego jako lek przeciwtretowirusowy) zawiera 1,7 g alkoholu i 1,3 g glikolu propylenowego. 1 ml roztworu Norvir (stosowanego jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne) zawiera 344,0 mg alkoholu i 265,7 mg glikolu propylenowego.

Błędy związane z podawaniem leku

Należy zwrócić szczególną uwagę na dokładne obliczenie dawki produktu Norvir, zapis sposobu podawania leku, informację o wydawaniu leku i instrukcję dotyczącą dawkowania, aby ograniczyć do minimum ryzyko błędów związanych z podawaniem leku i przedawkowaniem. Jest to szczególnie ważne w przypadku niemowląt i małych dzieci.

Aby uniknąć działania toksycznego alkoholu i glikolu propylenowego, należy brać pod uwagę całkowitą ilość tych substancji pomocniczych znajdującą się we wszystkich lekach, które podaje się niemowlęciu. Należy dokładnie kontrolować stan niemowlęcia, w celu wykrycia toksyczności związanej z podawaniem roztworu doustnego Norvir, w tym: hiperosmolalności, z kwasicą mleczanową lub bez kwasicy, nefrotoksyczności, zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (w tym osłupienie, śpiączka i bezdech), napadów padaczkowych, hipotonii, zaburzeń rytmu serca i zmian w EKG oraz hemolizy. Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o zagrażających życiu przypadkach kardiotoxyczności (w tym o całkowitym bloku przedsionkowo-komorowym, bradykardii i kardiomiopatii), kwasicy mleczanowej, ostrej niewydolności nerek, zahamowaniu czynności OUN i powikłaniach ze strony układu oddechowego prowadzących do zgonu, głównie u wcześniaków otrzymujących roztwór doustny rytonawiru (patrz punkty 4.3 i 4.9).

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących rytonawir w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Norvir u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić, gdy rytonawir jest stosowany jako lek przeciwtretowirusowy. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy szczegółowo uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące

stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla danego PI, aby ustalić, czy w tym przypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji, pacjentom stosującym rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru i tych produktów należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny - inhibitorów reduktazy HMG-CoA - w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym rhabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchiciną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny z czasem mogą się zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

Rozpoczynając podawanie digoksyny pacjentom, którzy już stosują rytonawir, należy ostrożniej niż zazwyczaj, stopniowo wprowadzać digoksynę. Należy częściej oznaczać stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać dawkę zależnie od wyników badania fizykalnego i elektrokardiograficznego oraz oznaczonego stężenia digoksyny.

Etynyloestradiol

Podczas podawania rytonawiru w dawkach leczniczych lub w małych dawkach, należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ rytonawir stosowany jednocześnie z lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi estradiol, prawdopodobnie zmniejszy ich działanie oraz zmieni profil krwawienia macicznego.

Glikokortykosteroidy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie

przewyższając potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy rytonawir przepisywany jest pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4 i dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia trazodonu, jeśli stosowany jest jednocześnie z rytonawirem. Działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i omdlenia obserwowano u zdrowych ochotników w badaniach interakcji tych produktów po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących rytonawir, ze względu na ryzyko zwiększenia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Worapaksar

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na worapaksar (patrz punkt 4.5).

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Profile interakcji inhibitorów HIV, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, zależą od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy PI, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Sakwinawir

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Wykazano, że większe dawki rytonawiru zwiększają częstość występowania działań niepożądanych. Podawanie w skojarzeniu sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń wątroby, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności (objawiającej się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych), jeśli te trzy produkty lecznicze podawane są jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Typranawir

Stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiążano z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie dodatkowej ostrożności, ponieważ u pacjentów tych występuje ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogłoby to zmienić profil skuteczności takiego leczenia skojarzonego.

Fosamprenawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego i dlatego nie jest zalecane.

Atazanawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania atazanawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmienić profil bezpieczeństwa atazanawiru (działanie na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie jest zalecane. Zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę można rozważać tylko wtedy, gdy atazanawir z rytonawirem są podawane w skojarzeniu z efawirenzem. Należy wówczas dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla atazanawiru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – „Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwirusowymi”). Rytonawir może indukować reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

Istotne informacje odnośnie interakcji z produktami leczniczymi, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zawarte są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić preparat i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wirusii. Stężenie rytonawiru

może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Wybrane produkty lecznicze (np. delawirdyna, efawirenz, fenytoina i ryfampicyna) podawane w skojarzeniu z rytonawirem mogą wpływać na stężenia rytonawiru w surowicy. Interakcje te opisane są w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi nie będącymi inhibitorami proteazy oraz innymi lekami nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi podano w tabelach poniżej.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ²	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować produktu Norvir roztwór doustny w skojarzeniu z amprenawirem roztwór doustny z powodu ryzyka działania toksycznego substancji pomocniczych wchodzących w skład obu produktów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ¹	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fosamprenawiru.					
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
			Rytonawir	↑ 72%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Indynawir ³	↔	↑ 4-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.					
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza	500 co 12 h	Nelfinawir	↑ 152%	NO

dawka

Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniałoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.

Sakwinawir	1000 co 12 h	100 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 15-krotnie	↑ 5-krotnie
	400 co 12 h	400 co 12 h	Rytonawir Sakwinawir ⁴ Rytonawir	↔ ↑ 17-krotnie ↔	↔ NO ↔

Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru.

W badaniu klinicznym interakcji ryfampicyny 600 mg raz na dobę i sakwinawiru 1000 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, po 1 do 5 dniach skojarzonego podawania, stwierdzono ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do > 20-krotnej wartości górnej granicy normy. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną.

Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.

Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir	↑ 11-krotnie	↑ 29-krotnie
			Rytonawir	↓ 40%	NO

Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla typranawiru.

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii.
2. Na podstawie porównania krzyżowego z amprenawirem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę w monoterapii.
3. Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii.
4. Na podstawie porównania krzyżowego z sakwinawirem w dawce 600 mg trzy razy na dobę w monoterapii.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Dydanozyna	200 co 12 h	600 co 12 h 2 h później	Dydanozyna	↓ 13%	↔
Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
Delawirdyna	400 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ¹ Rytonawir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną.					
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz Rytonawir	↑ 21% ↑ 17%	
Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów					

wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy.

Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla marawiroku.					
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina	↔	↔
			Rytonawir	↔	↔
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru.					
Raltegrawir	400, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężeń raltegrawiru.					
Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
NO: nie określono.					
1. Na podstawie porównania grup równoległych					

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
--	--	----------------------------	--	---

Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1

Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
------------	--

Pochodne amfetaminy

Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.4).
------------	---

Leki przeciwbólowe

Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔
Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.				
Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksydamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
	Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.			
Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Leki przeciwdławicowe				
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki przeciwartmyczne				
Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Digoksyna	0,5, pojedyncza dawka dożylna	300 co 12 h, 3 dni	↑ 86%	NO
	0,4, pojedyncza dawka doustna	200 co 12 h, 13 dni	↑ 22%	↔
	Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).			
Leki przeciwastmatyczne				
Teofilina ¹	3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
	Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Leki przeciwnowotworowe				
Afatynib	20 mg, pojedyncza dawka Bozentan	200 co 12 h/ 1 h przed	↑ 48%	↑ 39%
	40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/	↑ 19%	↑ 4%
	40 mg, pojedyncza dawka	podawane w skojarzeniu		
		200 co 12 h/ 6 h po	↑ 11%	↑ 5%
Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi – BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z produktem Norvir (należy zapoznać się z ChPL afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.				
Cerytynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z produktem Norvir. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.			
Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna	Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.			
Leki przeciwzakrzepowe				
Rywaroksaban	10, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie zaleca się zatem stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban				
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Należy unikać podawania worapaksaru w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 i ChPL worapaksaru).			
Warfaryna	5, pojedyncza dawka	400 co 12 h		
S-warfaryna			↑ 9%	↓ 9%
R-warfaryna			↓ 33%	↔
Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
	lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.			

Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).			
Dezypramina	100, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↑ 145%	↑ 22%
	Wartości AUC i C _{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.			
Trazodon	50, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 2,4-krotnie	↑ 34%
	Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonem od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku.			

Leki stosowane w dnie moczanowej

Kolchicina	Stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć, jeśli jest ona podawana razem z rytonawirem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P) informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kolchicyny.			
------------	---	--	--	--

Leki przeciwhistaminowe

Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			

Leki stosowane w zakażeniach

Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacetylorfabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie ↑ 38-krotnie	↑ 2,5-krotnie ↑ 16-krotnie
Ryfampicyna	Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV. Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampiciną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicinę nie jest znane.			
Worykonazol	200 co 12 h 200 co 12 h	400 co 12 h 100 co 12 h	↓ 82% ↓ 39%	↓ 66% ↓ 24%
	Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwwirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.			
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Bedakilina	Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).			
Klarytromycyna	500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77%	↑ 31%

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Metabolit 14-OH klarytromycyna			↓ 100%	↓ 99%
	U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.			
Delamanid	Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).			
Erytromycyna, itrakonazol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itrakonazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itrakonazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.			

Leki przeciwpyszotyczne, leki neuroleptyczne

Klozapina, pimozyd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna	Rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwwirusowym.
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu. Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	Ponieważ rytonawir hamuje izoenzym CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
	kwetiapiny. Równoczesne stosowanie produktu Norvir z kwetiapiną jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3).			

Agonista receptorów β_2 -adrenergicznych (długodziałający)

Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.
------------	--

Antagoniści kanału wapniowego

Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.
-----------------------------------	--

Antagoniści endoteliny

Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększyć w stanie stacjonarnym stężenie maksymalne (C _{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC) bozentanu.
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).

Pochodne sporyszu

Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
---	---

Lek pobudzający perystaltykę

Cyzapryd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
----------	---

Inhibitor proteazy HCV

Symeprewir	200 raz na dobę 100 co 12 h ↑ 7,2-krotny ↑ 4,7-krotny
	Rytonawir zwiększa stężenia symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA takich, jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększą się w czasie jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu
---	--

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
	zależy od izoenzymu CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwretrowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.			

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
--------------------------------------	--	--	--	--

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Awanafil	50, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie
Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Sildenafil	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka sildenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie sildenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Tadalafil	20, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla tadalafilu.				
Wardenafil	5, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie
Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z produktem Norvir może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badania interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu produktu Norvir i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego produktu Norvir nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania produktu Norvir i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli produkt Norvir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.			
Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%
Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń triazolamu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Petydyna	50, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetydyny			↑ 47%	↑ 87%
Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu - norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwrretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Alprazolam	1, pojedyncza dawka	200 co 12 h, 2 dni 500 co 12 h, 10 dni	↑ 2,5-krotny ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwrretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.				
Buspiron	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwrretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Lek nasenny				
Zolpidem	5	200, 4 dawki	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.				
Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny				
Bupropion	150	100 co 12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 co 12 h	↓ 66%	↓ 62%
Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje izoenzym CYP2B6 <i>in vitro</i> , nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez dwa dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężeń bupropionu może się rozpocząć kilka dni po zapoczątkowaniu podawania rytonawiru w skojarzeniu.				
Steroidy				
Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwrretrowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.			
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.				
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.				
NO: nie określono.				
1. Na podstawie porównania grup równoległych.				
2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem.				

Informowano o kardiologicznych i neurologicznych zdarzeniach niepożądanych kiedy rytonawir podawany był w skojarzeniu z dyzopiramidem, meksyletiną lub nefazodonom. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Ponieważ rytonawir w wysokim stopniu wiąże się z białkami, poza wymienionymi powyżej interakcjami, należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego ze względu na wypieranie z miejsc wiązania z białkami podawanych w skojarzeniu produktów leczniczych.

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Ważne informacje dotyczące interakcji produktów leczniczych z rytonawirem, stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, znajdują się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla inhibitora proteazy, podawanego w skojarzeniu.

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenia podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Badania interakcji inhibitorów proteazy, których działanie nasilano przez dodanie rytonawiru (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wykazały, że podawanie w skojarzeniu omeprazolu lub ranitydyny nie wpływa istotnie na skuteczność rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany narażenia (około 6-18%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U niewielkiej liczby kobiet w ciąży (> 800) stosowano rytonawir; u bardzo niewielkiej liczby (< 300) narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Te ograniczone dane nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Stosowanie rytonawiru w okresie ciąży można brać pod uwagę tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Z tego względu, w czasie leczenia zaleca się stosowanie innej, skutecznej i bezpiecznej metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach nie badano wydzielania leku z mlekiem. W badaniu na szczurach wykazano jednak występujące w okresie laktacji pewne działania na rozwój potomstwa, wskazujące na wydzielanie rytonawiru z mlekiem u tego gatunku. Kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

Płodność

Brak danych odnośnie wpływu rytonawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ rytonawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy są stwierdzonym działaniem niepożądanym, które należy uwzględnić prowadząc pojazd lub obsługując urządzenie mechaniczne.

Norvir roztwór doustny zawiera alkohol (43%).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne zależą od podawanego w skojarzeniu leku z grupy PI. Informacje o działaniach niepożądanych znajdują się w ChPL dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem u pacjentów otrzymujących tylko rytonawir lub rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi były zaburzenia żołądka i jelit [w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu)], zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również wokół ust) oraz zmęczenie lub osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Informowano o następujących działaniach niepożądanych, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania stwierdzono po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, dna moczanowa, obrzęki, również obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca
	Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku, parestezje wokół ust i obwodowe, bóle głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
	Często	Bezsenność, niepokój, splątanie, zaburzenie uwagi, omdlenie, napady drgawek
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, w tym hipotonia ortostatyczna, uczucie zimna dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból w części ustnej gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu), nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami elektrolitowymi), wymioty, niestrawność
	Często	Brak łaknienia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (w tym żółtaczka)
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo często	Świąd, wysypka (w tym wysypka

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
podskórnej	Często Rzadko	rumieniowa i plamkowo-grudkowa) Trądzik Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Często	Bóle stawów i pleców Zapalenie mięśni, rabdomioliza, bóle mięśni, miopatia - zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Niezbędnie często	Zwiększone oddawanie moczu, zaburzenie czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny) Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotoki miesiączkowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca Gorączka, zmniejszenie masy ciała
Badania diagnostyczne	Często Niezbędnie często	Zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny Zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia magnezu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczka występowały u pacjentów przyjmujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki obserwowano u pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje groźba podwyższenia stężenia triglicerydów i zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia z ostrym przedawkowaniem rytonawiru u ludzi są ograniczone. Jeden z pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1 500 mg/dobę i informował o pojawieniu się parestezji, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Informowano też o przypadku niewydolności nerek z towarzyszącym zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych.

Informowano o przypadkach przedawkowania innych roztworów doustnych zawierających rytonawir (w tym o zejściu śmiertelnym). Odnotowano następujące zdarzenia w związku z nieumyślnym przedawkowaniem u wcześniaków: całkowity blok przedsionkowo-komorowy, kardiomiopatia, kwasica mleczanowa i ostra niewydolność nerek.

U zwierząt (myszy i szczury) obserwowano takie oznaki toksyczności, jak zmniejszenie aktywności, ataksja, duszności i drżenia mięśniowe.

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania rytonawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania rytonawiru powinno polegać na leczeniu podtrzymującym oraz monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na rozpuszczalność rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywnego. Ponieważ rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę i w wysokim stopniu wiąże się z białkami, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu. Jednakże po przedawkowaniu roztworu doustnego rytonawiru zarówno alkohol, jak i glikol propylenowy można usunąć metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E03

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Nasilanie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od

szlaku metabolicznego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy oraz wpływu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na ogół osiąga się podając rytonawir w dawce 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje odnośnie wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy

Rytonawir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteaz asparaginowych HIV-1 i HIV-2, aktywnym po podaniu doustnym. Hamowanie proteazy HIV przez rytonawir uniemożliwia oddziaływanie enzymu na prekursor poliproteinowy *gag-pol*, co prowadzi do wytwarzania cząsteczek HIV o niedojrzałej strukturze, niezdolnych do zapoczątkowania kolejnego cyklu zakażenia. Rytonawir ma wybiórcze powinowactwo do proteazy HIV i w nieznacznym tylko stopniu hamuje aktywność proteazy aspartylowej u człowieka.

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność udowodniono w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Ze względu jednak na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym zastosowaniem rytonawiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 45 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiła 5,5 (7,6) w przypadku podawania rytonawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W 3. dniu narażenie na rytonawir było około 1,5 razy większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym w przypadku podawania dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących rytonawir. Średnia zmiana wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,0 ms do 24,0 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 252 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Oporność

W badaniach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie działania przeciwtretowirusowego rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) również może się przyczyniać do oporności na rytonawir. Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne leki z grupy PI może ulegać zmniejszeniu w wyniku oporności krzyżowej. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla innych inhibitorów proteazy lub oficjalnymi aktualizowanymi materiałami informującymi o mutacjach proteazy związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na te leki.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Wpływ rytonawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby takie, jak liczba komórek CD4 i miana wirusowego RNA, poddano ocenie w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze z tych badań omówiono poniżej.

Stosowanie u dorosłych

Kontrolowane badanie zakończone w 1996 r, w którym rytonawir został zastosowany jako dodatkowy lek u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio dużymi dawkami analogów nukleozydów, z początkową liczbą komórek CD4 $\leq 100/\mu\text{l}$, wykazało zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS. Po 16 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, didanozyna i zalcytabina.

W badaniu zakończonym w 1996 r, z udziałem pacjentów z mniej zaawansowaną postacią zakażenia HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nie leczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi, rytonawir w skojarzeniu z zydowudyną lub w monoterapii, zmniejszył miano wirusa w osoczu i zwiększył liczbę komórek CD4. Po 48 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość kontynuacji leczenia rytonawirem należy oceniać przez oznaczenie poziomu wirerii, ponieważ możliwe jest rozwinięcie się oporności tak, jak to opisano w punkcie 4.1.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym zakończonym w 1998 r, przeprowadzonym metodą otwartej próby u dzieci zakażonych HIV w stabilnym stanie klinicznym, po 48 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną różnicę ($p=0,03$) w oznaczalnych poziomach RNA na korzyść terapii trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W badaniu zakończonym w 2003 r, 50 dzieci w wieku od 4 tygodni do 2 lat, zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i lamiwudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m^2 pc. co 12 h w skojarzeniu z zydowudyną 160 mg/m^2 pc. co 8 h i lamiwudyną 4 mg/kg mc. co 12 h. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W badaniu zakończonym w 2000 r, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio ani inhibitorem proteazy ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m^2 pc. co 12 h w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że w 48. tygodniu u 50% i 57% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 350 i 450 mg/m^2 pc. obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu do ≤ 400 kopii/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt rytonawiru do stosowania parenteralnego i dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i absolutnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Po podaniu wielokrotnym kumulacja rytonawiru była nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie

pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może z powodu indukcji enzymu, ale wydają się ulegać stabilizacji pod koniec okresu dwóch tygodni. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio poniżej 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne zaobserwowane podczas różnych schematów dawkowania rytonawiru stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Schemat dawkowania rytonawiru					
	100 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę ¹	200 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
AUC _{12 lub 24} (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$T_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

¹Wartości wyrażone jako średnie geometryczne. Uwaga: we wszystkich wymienionych schematach rytonawir podawano po posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

Ekspozycja na rytonawir jest mniejsza, gdy przyjmowany jest z jedzeniem niż wtedy, gdy przyjmowany jest na czczo.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_B/F) rytonawiru wynosi w przybliżeniu 20-40 l po pojedynczej dawce 600 mg. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98-99% i wartość ta nie zmienia się w zakresie stężeń 1,0-100 µg/ml. Rytonawir wiąże się zarówno z ludzką kwaśną alfa₁-glikoproteiną, jak i albuminą ludzkiej surowicy z porównywalnym powinowactwem.

Rozmieszczenie w tkankach rytonawiru znakowanego ¹⁴C badano u szczurów, oznaczając najwyższe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Wynoszący około 1 stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia w osoczu, oznaczony w węzłach chłonnych szczura wskazuje, że rytonawir przenika do tkanek układu chłonnego. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Stwierdzono, że rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450, przede wszystkim przez izoenzym CYP3A, a w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Badania na zwierzętach oraz doświadczenia *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że rytonawir jest głównie metabolizowany przez utlenianie. U ludzi zidentyfikowano cztery metabolity rytonawiru. Głównym metabolitem powstającym w wyniku utleniania jest izopropylotiazol (M-2). Wykazuje on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego. Jednakże AUC metabolitu M-2 wynosiło w przybliżeniu 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru, patrz punkt 4.5.

Wydalanie

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że wydalenie rytonawiru odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego leku. W badaniach tych nie wykazano, aby główną

drogą eliminacji rytonawiru było wydalenie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w AUC lub C_{max} między mężczyznami i kobietami. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi, a masą ciała lub beztłuszczową masą ciała. Narażenie organizmu na rytonawir u pacjentów w wieku 50 – 70 lat, gdy podawano im dawkę 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem lub większe dawki bez jednoczesnego podawania innych inhibitorów proteazy, jest podobne do obserwowanego u młodszych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu dawki wielokrotnej zdrowym ochotnikom (500 mg dwa razy na dobę) i osobom z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Child-Pugh, 400 mg dwa razy na dobę) całkowite pole pod krzywą po normalizacji dawki nie różniło się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest jednak nieistotny i dlatego nie należy przewidywać zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u dzieci w wieku powyżej 2 lat, zakażonych HIV, otrzymujących dawki od 250 mg/m² pc. 2 razy na dobę do 400 mg/m² pc. 2 razy na dobę. Stężenia rytonawiru oznaczane po podaniu dzieciom dawek 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych, którym podawano 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był około 1,5 do 1,7 razy szybszy u dzieci w wieku powyżej 2 lat niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku poniżej 2 lat, otrzymujących dawki wynoszące od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były wysoce zmienne i nieco niższe niż oznaczone u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc. dwa razy na dobę). W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) zmniejszał się z wiekiem - mediana wynosiła 9,0 l/h/m² u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych rytonawiru prowadzone na zwierzętach, określiły jako główne narządy docelowe wątrobę, siatkówkę, tarczycę i nerki. Zmiany wątrobowe obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe i układ fagocytarny i występowało jednocześnie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i zwyrodnienie siatkówki stwierdzono u gryzoni, ale nie znaleziono tych zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednakże badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na występowanie wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany w tarczycy ustępowały po zaprzestaniu podawania rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie ujawniły klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach takie, jak zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz co, jak się sądzi, można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto, w badaniach klinicznych, nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości ze strony nerek.

Stwierdzony u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienia w kostnieniu oraz zmiany trzewne, w tym opóźnione

zstąpienie jąder) występował głównie wtedy, gdy podawano dawki toksyczne dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował wówczas, gdy podawano dawki toksyczne dla matek.

Nie stwierdzono działania mutagennego rytonawiru, ani uszkadzającego chromosomy w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Amesa na *S. typhimurium* i *E. coli*, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Badania nad odległym działaniem rakotwórczym rytonawiru prowadzone na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, uważane jednak za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol,
woda oczyszczona,
polioksyetylenowany olej rycynowy 35,
glikol propylenowy,
bezwodny kwas cytrynowy,
sodu sacharynian,
olejek miętowy,
aromat kremu karmelowego,
żółcień pomarańczowa E110.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Norvir roztwór doustny nie należy rozcieńczać wodą.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i zużyć przed upływem terminu ważności podanego na butelce. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Unikać narażenia na działanie bardzo wysokiej temperatury. Butelkę należy każdorazowo szczelnie zamknąć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Norvir roztwór doustny jest dostępny w wielodawkowych butelkach koloru bursztynowego z tereftalanu polietylenowego (PET) o pojemności 90 ml.

Norvir roztwór doustny dostępny jest w dwóch wielkościach opakowań:

- 1 butelka o pojemności 90 ml (90 ml) oraz jeden 7,5 ml dozownik w postaci strzykawki,
- opakowanie zbiorcze zawierające 450 ml (5 butelek po 90 ml) roztworu doustnego oraz pięć 7,5 ml dozowników w postaci strzykawki.

Na 7,5 ml dozowniku w postaci strzykawki znajduje się podziałka od 0,8 ml do 7,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed każdym użyciem energicznie wstrząsnąć. Jeśli po wstrząśnięciu roztwór jest niejednorodny, zawiera cząstki lub osad, pacjent powinien przyjąć następną dawkę leku i poprosić lekarza o zapisanie nowego opakowania preparatu.

Bezpośrednio po użyciu dozownik w postaci strzykawki należy umyć w ciepłej wodzie z płynem do mycia naczyń. Natychmiastowe umycie umożliwia usunięcie pozostałości leku. Miarka lub strzykawka **musi** być sucha przed użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpnia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 100 mg rytonawiru.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Beżowy/bladożółty do żółtego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1 (dorośli i dzieci w wieku 2 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1, w podanych niżej dawkach, dopuszczono do obrotu do stosowania z rytonawirem, jako środkiem nasilającym ich właściwości farmakokinetyczne.

Dorośli

Amprenawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę.

Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w jednym produkcie z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg + 100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ang. *antiretroviral treatment*, ART). U pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART, leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie stosować sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 200 mg dwa razy na dobę (nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni).

Darunawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ART). Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART.

Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART.

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawkowania, patrz informacje o produkcie leczniczym dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o dawkowaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby nie należy podawać rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) bez dekompensacji, ze względu na brak badań farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, ponieważ stężenie podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy (PI) może się zwiększyć. Szczególne zalecenia odnośnie stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Należy zapoznać się z ChPL dla podawanego w skojarzeniu PI w celu uzyskania informacji o szczególnym dawkowaniu w tej populacji pacjentów.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli

Zalecana dawka produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi 600 mg (sześć saszetek) dwa razy na dobę, doustnie z jedzeniem.

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru w początkowym okresie leczenia może przyczynić się do poprawy tolerancji leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (trzy saszetki) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie przez okres nie dłuższy niż 14 dni dawkę zwiększać o 100 mg (jedna saszetka) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Pacjenci nie powinni otrzymywać dawki 300 mg dwa razy na dobę dłużej niż 3 dni.

Szczegółowe informacje o przygotowaniu dawek znajdują się w punkcie „Sposób podawania” poniżej oraz w punkcie 6.6.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

Zalecana dawka produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny u dzieci wynosi 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie powinna być większa niż 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu Norvir należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc., a następnie dawkę tę zwiększać co 2 do 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Wytyczne dotyczące dawkowania produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży (po przygotowaniu 100 mg/10 ml)*†

Powierzchnia ciała (m²)	Dawka 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę	Dawka 300 mg/m² pc. dwa razy na dobę	Dawka 350 mg/m² pc. dwa razy na dobę
0,25	6,4 ml (62,5 mg)	7,6 ml (76 mg)	8,8 ml (88 mg)
0,50	12,6 ml (126 mg)	15,0 ml (150 mg)	17,6 ml (176 mg)
0,75	18,8 ml (188 mg)	22,6 ml (226 mg)	26,4 ml (262,5 mg)
1,00	25,0 ml (250 mg)	30,0 ml (300 mg)	35,0 ml (350 mg)
1,25	31,4 ml (312,5 mg)	37,6 ml (376 mg)	43,8 ml (438 mg)
1,50	37,6 ml (376 mg)	45,0 ml (450 mg)	52,6 ml (526 mg)

*Po zmieszaniu z 9,4 ml płynu stężenie zawiesiny wynosi 10 mg/ml.

†W niektórych przypadkach objętości i (lub) dawki dobrano tak, aby zapewnić zalecaną końcową dawkę i objętość.

Powierzchnię ciała (pc.) można wyliczyć z następującego wzoru:

$$pc. (m^2) = \sqrt{(\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}) / 3600}$$

W przypadku jeśli powierzchnia ciała nie została uwzględniona w powyższej tabeli, aby obliczyć objętość leku (w ml), którą należy podać, powierzchnię ciała należy pomnożyć przez współczynnik 25 dla dawki 250 mg/m² pc.; 30 dla dawki 300 mg/m² pc. i 35 dla dawki 350 mg/m² pc.

Szczegółowe informacje o przygotowaniu dawek znajdują się w punkcie „Sposób podawania” poniżej oraz w punkcie 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak danych dotyczących tej populacji pacjentów i dlatego nie można przedstawić szczególnych zaleceń odnośnie dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami i dlatego jego usunięcie z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Rytonawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Norvir u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej podaje się doustnie, posypując nim pokarm o półpłynnej konsystencji (mus jabłkowy lub budyń waniliowy) lub mieszając z płynem (woda, napój mleczny o smaku czekoladowym lub mieszanka dla niemowląt). Szczegółowe informacje o przygotowaniu i podawaniu produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, patrz punkt 6.6. Personel medyczny lub użytkownik ponoszą odpowiedzialność za przygotowanie zawiesiny niezgodnie z zaleceniami.

Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy przyjmować z jedzeniem. Spożycie masła z orzeszków ziemnych, kremu orzechowo-czekoladowego do smarowania pieczywa lub syropu z czarnych porzeczek bezpośrednio po przyjęciu dawki zmniejszy gorzki smak w jamie ustnej, jaki pozostawia Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Przepisaną dawkę produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej można po zmieszaniu z wodą podawać przez sondę do karmienia, jak to opisano w punkcie 6.6. Jeśli lek podawany jest przez sondę do karmienia, należy postępować zgodnie z dołączonymi do niej instrukcjami.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kiedy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych PI, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach.

Rytonawiru nie należy stosować jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne lub leku przeciwretrowirusowego u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie następujących produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie ekspozycji na podawany w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia istotnych pod względem klinicznym działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W przypadku niektórych produktów leczniczych przeciwwskazania mogą dotyczyć bardziej sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwretrowirusowy niż sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne (np. ryfabutyna i worykonazol).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.

Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwgrzybicze	Worykonazol	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (400 mg dwa razy na dobę i więcej) z worykonazolem ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość utraty działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicina	Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywoływanych przez te leki.
Leki przeciw mykobakteriom	Ryfabutyna	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (500 mg dwa razy na dobę) jako leku przeciwtretowirusowego z ryfabutyną ze względu na zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy i ryzyko działań niepożądanych, w tym zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne z ryfabutyną podano w punkcie 4.5.
Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Klozapina, pimozyd	Zwiększenie stężeń klozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Pochodne sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

	Sildenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem sildenafilu reakcji niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).
Zmniejszenie stężenia rytonawiru		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Kiedy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy PI, należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

Zaleca się dodatkową kontrolę pacjenta w przypadku wystąpienia biegunki. Stosunkowo częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć wchłanianie i skuteczność (w wyniku pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Silne, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka związane z przyjmowaniem rytonawiru, mogą również pogorszyć czynność nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Hemofilia

Informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u chorych na hemofilię typu A i B, leczonych inhibitorami

proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zapalenie trzustki

Należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie produktem Norvir (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwtretowirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i groźących zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego występują częściej i dlatego należy ich monitorować zgodnie ze standardowymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia oznak pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroba nerek

Ponieważ klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu (patrz również punkt 4.2).

Podczas stosowania w praktyce klinicznej z fumaranem dizoproksylu tenofowiru informowano o niewydolności nerek, zaburzeniu czynności nerek, zwiększeniu stężenia kreatyniny, hipofosfatemii i uszkodzeniu bliższych kanalików nerkowych (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Błędy związane z podawaniem leku

Należy zwrócić szczególną uwagę na dokładne obliczenie dawki produktu Norvir, zapis sposobu podawania leku, informację o wydawaniu leku i instrukcję dotyczącą dawkowania, aby ograniczyć do minimum ryzyko błędów związanych z podawaniem leku i podaniem zbyt małej jego dawki. Jest to szczególnie ważne w przypadku niemowląt i małych dzieci.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących rytonawir w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Norvir u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić, gdy rytonawir jest stosowany jako lek przeciwwretrowirusowy. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy szczegółowo uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla danego PI, aby ustalić, czy w tym przypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sylденаfil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji, pacjentom stosującym rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru i tych produktów należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny - inhibitorów reduktazy HMG-CoA - w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym rhabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać

w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchiciną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisywany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny z czasem mogą się zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

Rozpoczynając podawanie digoksyny pacjentom, którzy już stosują rytonawir, należy ostrożniej niż zazwyczaj, stopniowo wprowadzać digoksynę. Należy częściej oznaczać stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać dawkę zależnie od wyników badania fizykalnego i elektrokardiograficznego oraz oznaczonego stężenia digoksyny.

Etynyloestradiol

Podczas podawania rytonawiru w dawkach leczniczych lub w małych dawkach, należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ rytonawir stosowany jednocześnie z lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi estradiol, prawdopodobnie zmniejszy ich działanie oraz zmieni profil krwawienia macicznego.

Glikokortykosteroidy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy rytonawir przepisywany jest pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4 i dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia trazodonu, jeśli stosowany jest jednocześnie z rytonawirem. Działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i omdlenia obserwowano u zdrowych ochotników w badaniach interakcji tych produktów po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących rytonawir, ze względu na ryzyko zwiększenia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Worapaksar

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na worapaksar (patrz punkt 4.5).

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Profile interakcji inhibitorów HIV, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, zależą od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy PI, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Sakwinawir

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Wykazano, że większe dawki rytonawiru zwiększają częstość występowania działań niepożądanych. Podawanie w skojarzeniu sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń wątroby, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności (objawiającej się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych), jeśli te trzy produkty lecznicze podawane są jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Typranawir

Stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiązano z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie dodatkowej ostrożności, ponieważ u pacjentów tych występuje zwiększone ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogłoby to zmienić profil skuteczności takiego leczenia skojarzonego.

Fosamprenawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego i dlatego nie jest zalecane.

Atazanawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania atazanawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmienić profil bezpieczeństwa atazanawiru (działanie na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie jest zalecane. Zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę można rozważać tylko wtedy, gdy atazanawir z rytonawirem są podawane w skojarzeniu z efawirenzem. Należy wówczas dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla atazanawiru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – „Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwtretowirusowymi”). Rytonawir może indukować reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

Istotne informacje odnośnie interakcji z produktami leczniczymi, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zawarte są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić preparat i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenie rytonawiru może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Wybrane produkty lecznicze (np. delawirdyna, efawirenz, fenytoina i ryfampicyna) podawane w skojarzeniu z rytonawirem mogą wpływać na stężenia rytonawiru w surowicy. Interakcje te opisane są w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwtretowirusowymi nie będącymi inhibitorami proteazy oraz innymi lekami nie będącymi lekami przeciwtretowirusowymi podano w tabelach poniżej.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ¹	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować produktu Norvir roztwór doustny w skojarzeniu z amprenawirem roztwór doustny z powodu ryzyka działania toksycznego substancji pomocniczych wchodzących w skład obu produktów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ²	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fosamprenawiru.					
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
			Rytonawir	↑ 72%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Indynawir ³	↔	↑ 4-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.					
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza dawka	500 co 12 h	Nelfinawir	↑ 152%	NO
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.					
Sakwinawir	1000 co 12 h	100 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 15-krotnie	↑ 5-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
	400 co 12 h	400 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 17-krotnie	NO
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub					

większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru.

W badaniu klinicznym interakcji ryfampicyny 600 mg raz na dobę i sakwinawiru 1000 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, po 1 do 5 dniach skojarzonego podawania, stwierdzono ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do > 20-krotnej wartości górnej granicy normy. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną.

Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.

Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir Rytonawir	↑ 11-krotnie ↓ 40%	↑ 29-krotnie NO
Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla typranawiru.					
NO: nie określono.					
1. Na podstawie porównania krzyżowego z amprenawirem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę w monoterapii.					
2. Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii.					
3. Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii.					
4. Na podstawie porównania krzyżowego z sakwinawirem w dawce 600 mg trzy razy na dobę w monoterapii.					

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Dydanozyna	200 co 12 h	600 co 12 h 2 h później	Dydanozyna	↓ 13%	↔
Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
Delawirdyna	400 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ¹ Rytonawir	↔ ↑ 50%	↔ ↑ 75%
Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną.					
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz Rytonawir	↑ 21% ↑ 17%	
Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy.					
Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla marawiroku.					
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina Rytonawir	↔ ↔	↔ ↔
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru.					
Raltegrawir	400, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%

Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegravirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężeń raltegraviru.

Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
--	--	----------------------------	--	---

Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1

Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
------------	--	--	--	--

Pochodne amfetaminy

Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym (patrz punkt 4.4).			
------------	---	--	--	--

Leki przeciwbólowe

Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔

Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.

Petydyna, piroksydam, propoksyfen

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksykamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Fentanyl

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.

Metadon¹

5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
---------------------	-------------	-------	-------

Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzężania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie

dawki.

Morfina

Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Leki przeciwdławicowe

Ranolazyna

Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwarytmiczne

Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Digoksyna

0,5, pojedyncza dawka dożylna	300 co 12 h, 3 dni	↑ 86%	NO
0,4, pojedyncza dawka doustna	200 co 12 h, 13 dni	↑ 22%	↔

Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwwirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwastmatyczne

Teofilina¹

3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
----------------	-------------	-------	-------

Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.

Leki przeciwnowotworowe

Afatynib

20 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 1 h przed	↑ 48%	↑ 39%
40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ podawane w skojarzeniu	↑ 19%	↑ 4%
40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 6 h po	↑ 11%	↑ 5%

Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi – BCRP (ang. *breast cancer resistance protein*) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C_{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z produktem Norvir (należy zapoznać się z ChPL afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.

Cerytynib

Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z produktem Norvir. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.

Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna

Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.

Leki przeciwzakrzepowe

Rywaroksaban	10, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
	Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie zaleca się zatem stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban			
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Należy unikać podawania worapaksaru w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 i ChPL worapaksaru).			
Warfaryna	5, pojedyncza dawka	400 co 12 h		
S-warfaryna			↑ 9%	↓ 9%
R-warfaryna			↓ 33%	↔
	Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.			

Leki przeciwdepresyjne

Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).			
Dezypramina	100, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↑ 145%	↑ 22%
	Wartości AUC i C _{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.			
Trazodon	50, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 2,4-krotnie	↑ 34%

dawka

Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonem od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku.

Leki stosowane w dniu moczanowej

Kolchicyna	Stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć, jeśli jest ona podawana razem z rytonawirem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P) informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kolchicyny.
------------	--

Leki przeciwhistaminowe

Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.

Leki stosowane w zakażeniach

Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie	↑ 2,5-krotnie
Metabolit 25-O-deacetylorfabutyna			↑ 38-krotnie	↑ 16-krotnie
Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.				
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych			

dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane.

Worykonazol

200 co 12 h	400 co 12 h	↓ 82%	↓ 66%
200 co 12 h	100 co 12 h	↓ 39%	↓ 24%

Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwtretowirusowego i worykonazolu jest **przeciwwskazane** ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.

Atowakwon

Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.

Bedakilina

Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Klarytromycyna

Metabolit 14-OH klarytromycyna

500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77%	↑ 31%
		↓ 100%	↓ 99%

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.

Delamanid

Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Erytromycyna, itraconazol

Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.

Ketokonazol

200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
-------------	-------------	---------------	-------

Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem

CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.

Sulfametoksazol z trimetoprimem²

800/160, 500 co 12 h ↓ 20% / ↑ 20% ↔
pojedyncza
dawka

Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

Klozapina, pimozyd

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna

Rytonawir stosowany jako lek przeciwtretowirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwtretowirusowym.

Lurazydon

Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu. Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kwetiapina

Ponieważ rytonawir hamuje izoenzym CYP3A, należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny. Równoczesne stosowanie produktu Norvir z kwetiapiną jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3).

Agonista receptorów β_2 -adrenergicznych (długo działający)

Salmeterol

Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.

Antagoniści kanału wapniowego

Amlodypina, diltiazem, nifedypina

Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.

Antagoniści endoteliny

Bozentan

Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększyć w stanie stacjonarnym stężenie maksymalne (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC) bozentanu.

Riocyguat

Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).

Pochodne sporyszu

Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest

przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
---	--	--	--	--

Lek pobudzający perystaltykę

Cyzapryd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
----------	---	--	--	--

Inhibitor proteazy HCV

Symeprewir	200 raz na dobę	100 co 12 h	↑ 7,2-krotny	↑ 4,7-krotny
Rytonawir zwiększa stężenia symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem.				

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA takich, jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększą się w czasie jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rhabdomyolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwtretowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.			
---	---	--	--	--

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwtretowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
--------------------------------------	--	--	--	--

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Awanafil	50, pojedyncza	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie
----------	----------------	-------------	--------------	---------------

	dawka Jednoczesne stosowanie awanafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Sildenafil	100, pojedyncza dawka Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka sildenafilu nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie sildenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Tadalafil	20, pojedyncza dawka Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla tadalafilu.	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Wardenafil	5, pojedyncza dawka Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z produktem Norvir może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badań interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu produktu Norvir i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego produktu Norvir nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania produktu Norvir i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli produkt Norvir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.			
Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%

Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń triazolamu w osoczu i dlatego jest **przeciwwskazane** (patrz punkt 4.3).

Petydyna	50, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetydyny			↑ 47%	↑ 87%

Stosowanie petydyny i rytonawiru jest **przeciwwskazane** ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu - norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.

Alprazolam	1, pojedyncza dawka	200 co 12 h, 2 dni	↑ 2,5-krotny	↔
		500 co 12 h, 10 dni	↓ 12%	↓ 16%

Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.

Buspiron	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
----------	---	--	--	--

Lek nasenny

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

Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.

Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Bupropion	150	100 co 12 h	↓ 22%	↓ 21%
	150	600 co 12 h	↓ 66%	↓ 62%

Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje izoenzym CYP2B6 *in vitro*, nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez dwa dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężeń bupropionu może się rozpocząć kilka dni po zapoczątkowaniu podawania rytonawiru w skojarzeniu.

Steroidy

Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie			
--	--	--	--	--

	może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwtretowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.			
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
	Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.			

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych.
2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem.

Informowano o kardiologicznych i neurologicznych zdarzeniach niepożądanych kiedy rytonawir podawany był w skojarzeniu z dyzopiramidem, meksyletyną lub nefazodonem. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Ponieważ rytonawir w wysokim stopniu wiąże się z białkami, poza wymienionymi powyżej interakcjami, należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego ze względu na wypieranie z miejsc wiązania z białkami podawanych w skojarzeniu produktów leczniczych.

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Ważne informacje dotyczące interakcji produktów leczniczych z rytonawirem, stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, znajdują się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla inhibitora proteazy, podawanego w skojarzeniu.

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenia podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Badania interakcji inhibitorów proteazy, których działanie nasilano przez dodanie rytonawiru (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wykazały, że podawanie w skojarzeniu omeprazolu lub ranitydyny nie wpływa istotnie na skuteczność rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany narażenia (około 6-18%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U niewielkiej liczby kobiet w ciąży (> 800) stosowano rytonawir; u bardzo niewielkiej liczby (< 300) narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Te ograniczone dane nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Stosowanie rytonawiru w okresie ciąży można brać pod uwagę tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Z tego względu, w czasie leczenia zaleca się stosowanie innej, skutecznej i bezpiecznej metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach nie badano wydzielania leku z mlekiem. W badaniu na szczurach wykazano jednak występujące w okresie laktacji pewne działania na rozwój potomstwa, wskazujące na wydzielanie rytonawiru z mlekiem u tego gatunku. Kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

Płodność

Brak danych odnośnie wpływu rytonawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ rytonawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy są stwierdzonym działaniem niepożądanym, które należy uwzględnić prowadząc pojazd lub obsługując urządzenie mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne zależą od podawanego w skojarzeniu leku z grupy PI. Informacje o działaniach niepożądanych znajdują się w ChPL dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem u pacjentów otrzymujących tylko rytonawir lub rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi były zaburzenia żołądka i jelit [w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu)], zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również wokół ust) oraz zmęczenie lub osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Informowano o następujących działaniach niepożądanych, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania stwierdzono po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, dna moczanowa, obrzęki, również obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca
	Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku, parestezje wokół ust i obwodowe, bóle głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
	Często	Bezsennaść, niepokój, splątanie, zaburzenie uwagi, omdlenie, napady drgawek
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, w tym hipotonia ortostatyczna, uczucie zimna dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból w części ustnej gardła, kaszel

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu), nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami elektrolitowymi), wymioty, niestrawność
	Często	Brak łaknienia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (w tym żółtaczka)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowo-grudkowa)
	Często	Trądzik
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów i pleców
	Często	Zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, bóle mięśni, miopatia - zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększone oddawanie moczu, zaburzenie czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny)
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotoki miesiączkowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
	Często	Gorączka, zmniejszenie masy ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia magnezu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczka występowały u pacjentów przyjmujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki obserwowano u pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje groźba podwyższenia stężenia triglicerydów i zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Norvir u dzieci w wieku 2 lat i starszych jest podobny jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia z ostrym przedawkowaniem rytonawiru u ludzi są ograniczone. Jeden z pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1 500 mg/dobę i informował o pojawieniu się parestezji, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Informowano też o przypadku niewydolności nerek z towarzyszącym zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych.

U zwierząt (myszy i szczury) obserwowano takie oznaki toksyczności, jak zmniejszenie aktywności, ataksja, duszności i drżenia mięśniowe.

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania rytonawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania rytonawiru powinno polegać na leczeniu podtrzymującym oraz monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na rozpuszczalność rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywnego. Ponieważ

rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę i w wysokim stopniu wiąże się z białkami, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05A E03

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Nasilanie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy oraz wpływu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na ogół osiąga się podając rytonawir w dawce 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje odnośnie wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteaz asparaginowych HIV-1 i HIV-2, aktywnym po podaniu doustnym. Hamowanie proteazy HIV przez rytonawir uniemożliwia oddziaływanie enzymu na prekursor poliproteinowy *gag-pol*, co prowadzi do wytwarzania cząsteczek HIV o niedojrzalej strukturze, niezdolnych do zapoczątkowania kolejnego cyklu zakażenia. Rytonawir ma wybiórcze powinowactwo do proteazy HIV i w nieznacznym tylko stopniu hamuje aktywność proteazy aspartylowej u człowieka.

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność udowodniono w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Ze względu jednak na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym zastosowaniem rytonawiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 45 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiła 5,5 (7,6) w przypadku podawania rytonawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W 3. dniu narażenie na rytonawir było około 1,5 razy większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym w przypadku podawania dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących rytonawir. Średnia zmiana wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,0 ms do 24,0 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 252 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Oporność

W badaniach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie działania przeciwtretowirusowego rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) również może się przyczyniać do oporności na rytonawir. Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne leki z grupy PI może ulegać zmniejszeniu w wyniku oporności krzyżowej. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla innych inhibitorów proteazy lub oficjalnymi aktualizowanymi materiałami informującymi o mutacjach proteazy związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na te leki.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Wpływ rytonawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby takie, jak liczba komórek CD4 i miana wirusowego RNA, poddano ocenie w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze z tych badań omówiono poniżej.

Stosowanie u dorosłych

Kontrolowane badanie zakończone w 1996 r, w którym rytonawir został zastosowany jako dodatkowy lek u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio dużymi dawkami analogów nukleozydów, z początkową liczbą komórek CD4 $\leq 100/\mu\text{l}$, wykazało zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS. Po 16 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, didanozyna i zalcytabina.

W badaniu zakończonym w 1996 r, z udziałem pacjentów z mniej zaawansowaną postacią zakażenia HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nie leczonych uprzednio lekami przeciwtretowirusowymi, rytonawir w skojarzeniu z zydowudyną lub w monoterapii, zmniejszył miano wirusa w osoczu i zwiększył liczbę komórek CD4. Po 48 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość kontynuacji leczenia rytonawirem należy oceniać przez oznaczenie poziomu wirerii, ponieważ możliwe jest rozwinięcie się oporności tak, jak to opisano w punkcie 4.1.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym zakończonym w 1998 r, przeprowadzonym metodą otwartej próby u dzieci zakażonych HIV w stabilnym stanie klinicznym, po 48 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną różnicę ($p=0,03$) w oznaczalnych poziomach RNA na korzyść terapii trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W badaniu zakończonym w 2003 r, 50 dzieci w wieku od 4 tygodni do 2 lat, zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i lamiwudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z zydowudyną 160 mg/m² pc. co 8 h i lamiwudyną 4 mg/kg mc. co 12 h. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W badaniu zakończonym w 2000 r, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio ani inhibitorem proteazy ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że w 48. tygodniu u 50% i 57% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 350 i 450 mg/m² pc. obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu do ≤ 400 kopii/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt rytonawiru do stosowania parenteralnego i dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i absolutnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Po podaniu wielokrotnym kumulacja rytonawiru była nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może z powodu indukcji enzymu, ale wydają się ulegać stabilizacji pod koniec okresu dwóch tygodni. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio poniżej 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne zaobserwowane podczas różnych schematów dawkowania rytonawiru stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Schemat dawkowania rytonawiru					
	100 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę ¹	200 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
C_{max} (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C_{min} (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
$AUC_{12 \text{ lub } 24}$ (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
$T_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 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 Wartości wyrażone jako średnie geometryczne. Uwaga: we wszystkich wymienionych schematach rytonawir podawano po posiłku.

Wartości AUC i C_{max} rytonawiru po podaniu pojedynczej dawki 100 mg w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej są biorównoważne z dawką 100 mg w postaci roztworu doustnego po spożyciu posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

Podanie pojedynczej dawki 100 mg rytonawiru w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu (617 kcal, 29% wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) powodowało średnie zmniejszenie wartości AUC_{inf} i C_{max} rytonawiru o odpowiednio 23% i 39%, w porównaniu do stosowania na czczo. Podanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu (917 kcal, 60% wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) powodowało średnie zmniejszenie wartości AUC_{inf} i C_{max} rytonawiru o odpowiednio 32% i 49%, w porównaniu do stosowania na czczo.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_B/F) rytonawiru wynosi w przybliżeniu 20-40 l po pojedynczej dawce 600 mg. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98-99% i wartość ta nie zmienia się w zakresie stężeń 1,0-100 µg/ml. Rytonawir wiąże się zarówno z ludzką kwaśną alfa₁-glikoproteina, jak i albuminą ludzkiej surowicy z porównywalnym powinowactwem.

Rozmieszczenie w tkankach rytonawiru znakowanego ¹⁴C badano u szczurów, oznaczając najwyższe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Wynoszący około 1 stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia w osoczu, oznaczony w węzłach chłonnych szczura

wskazuje, że rytonawir przenika do tkanek układu chłonnego. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Stwierdzono, że rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450, przede wszystkim przez izoenzym CYP3A, a w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Badania na zwierzętach oraz doświadczenia *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że rytonawir jest głównie metabolizowany przez utlenianie. U ludzi zidentyfikowano cztery metabolity rytonawiru. Głównym metabolitem powstającym w wyniku utleniania jest izopropylotiazol (M-2). Wykazuje on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego. Jednakże AUC metabolitu M-2 wynosiło w przybliżeniu 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że wydalenie rytonawiru odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego leku. W badaniach tych nie wykazano, aby główną drogą eliminacji rytonawiru było wydalenie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Specjalne grupy pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w AUC lub C_{max} między mężczyznami i kobietami. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi, a masą ciała lub beztłuszczową masą ciała. Narażenie organizmu na rytonawir u pacjentów w wieku 50 – 70 lat, gdy podawano im dawkę 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem lub większe dawki bez jednoczesnego podawania innych inhibitorów proteazy, jest podobne do obserwowanego u młodszych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu dawki wielokrotnej zdrowym ochotnikom (500 mg dwa razy na dobę) i osobom z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Child-Pugh, 400 mg dwa razy na dobę) całkowite pole pod krzywą po normalizacji dawki nie różniło się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest jednak nieistotny i dlatego nie należy przewidywać zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u dzieci w wieku powyżej 2 lat, zakażonych HIV, otrzymujących dawki od 250 mg/m² pc. 2 razy na dobę do 400 mg/m² pc. 2 razy na dobę. Stężenia rytonawiru oznaczane po podaniu dzieciom dawek 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych, którym podawano 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był około 1,5 do 1,7 razy szybszy u dzieci w wieku powyżej 2 lat niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku poniżej 2 lat, otrzymujących dawki wynoszące od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były wysoce zmienne i nieco niższe niż oznaczone u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc. dwa razy na dobę). W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) zmniejszał się z wiekiem - mediana

wynosiła 9,0 l/h/m² u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych rytonawiru prowadzone na zwierzętach, określiły jako główne narządy docelowe wątrobę, siatkówkę, tarczycę i nerki. Zmiany wątrobowe obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe i układ fagocytarny i występowało jednocześnie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i zwyrodnienie siatkówki stwierdzono u gryzoni, ale nie znaleziono tych zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednakże badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na występowanie wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany w tarczycy ustępowały po zaprzestaniu podawania rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie ujawniły klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach takie, jak zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz co, jak się sądzi, można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto, w badaniach klinicznych, nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości ze strony nerek.

Stwierdzony u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienia w kostnieniu oraz zmiany trzewne, w tym opóźnione zstąpienie jąder) występował głównie wtedy, gdy podawano dawki toksyczne dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował wówczas, gdy podawano dawki toksyczne dla matek.

Nie stwierdzono działania mutagennego rytonawiru, ani uszkadzającego chromosomy w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames na *S. typhimurium* i *E. coli*, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Badania nad odległym działaniem rakotwórczym rytonawiru prowadzone na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, uważane jednak za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopowidon
Laurynian sorbitanu
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

Po zmieszaniu z jedzeniem lub płynem, jak podano w punkcie 4.2, zużyć w ciągu 2 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki z folii polietylen/aluminium/poli(tereftalan etylenu). 30 saszetek w pudełku. Opakowanie zawiera pojemnik do mieszania i dwa 10 ml kalibrowane dozowniki w postaci strzykawki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje o przygotowaniu i podawaniu produktu Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, patrz „Ulotka dla pacjenta”, punkt 3.

Podawanie z jedzeniem

- Całą zawartość saszetki wysypać na niewielką ilość pokarmu o półpłynnej konsystencji (np. mus jabłkowy lub budyń waniliowy). Całą porcję leku zmieszanego z pokarmem należy zużyć w ciągu 2 godzin.

Podawanie z płynem

Całą zawartość saszetki wsypać do 9,4 ml płynu (woda, napój mleczny o smaku czekoladowym lub mieszanka dla niemowląt), aby uzyskać zawiesinę o stężeniu wynoszącym 10 mg/ml. Pacjent lub opiekun powinien postępować zgodnie z instrukcją, podaną poniżej.

- Dozownik w postaci strzykawki i pojemnik do mieszania muszą być suche zanim się je użyje.
- Nabrać 9,4 ml płynu przy użyciu dołączonego dozownika w postaci strzykawki, usunąć pęcherzyki powietrza i przelać płyn do pojemnika do mieszania. Należy odmierzać ilość płynu w ml, posługując się strzykawką.
- Wsypać całą zawartość 1 saszetki (100 mg) do pojemnika do mieszania.
- Zamknąć pojemnik przykrywką i energicznie wstrząsać przez co najmniej 90 sekund do rozpuszczenia wszystkich grudek.
- Odstawić płyn na 10 minut, aby doszło do usunięcia większości pęcherzyków powietrza.
- Do odmierzenia i podania doustnie przepisanej objętości wyrażonej w ml (patrz punkt 4.2) użyć dołączonego dozownika w postaci strzykawki. Należy pamiętać o usunięciu pęcherzyków powietrza przed podaniem dawki.
- Po zmieszaniu proszku z płynem, przygotowaną zawiesinę należy zużyć w ciągu 2 godzin.
- Usunąć mieszaninę pozostałą w pojemniku do mieszania.
- Dozownik w postaci strzykawki i pojemnik do mieszania należy natychmiast po użyciu umyć ciepłą wodą i płynem do mycia naczyń.
- Jeśli strzykawka pęknie lub jej użycie stanie się utrudnione, należy wyrzucić tę strzykawkę i użyć nową.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/009

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpnia 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Biała, owalna, z wytłoczonym [logo Abbott] i "NK".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1 (dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rytonawir powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Rytonawir tabletki powlekane podaje się doustnie, z jedzeniem (patrz punkt 5.2).

Norvir tabletki powlekane należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

Dawkowanie

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Jeśli rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla odpowiedniego inhibitora proteazy.

Następujące inhibitory proteazy HIV-1, w podanych niżej dawkach, dopuszczono do obrotu do stosowania z rytonawirem, jako środkiem nasilającym ich właściwości farmakokinetyczne.

Dorośli

Amprenawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę.

Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Lopinawir w jednym produkcie z rytonawirem (lopinawir + rytonawir): 400 mg + 100 mg lub 800 mg + 200 mg.

Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe (ART, ang. antiretroviral treatment). U pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART, leczenie należy rozpocząć od podawania sakwinawiru 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę przez 7 pierwszych dni, a następnie stosować sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę.

Typranawir 500 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 200 mg dwa razy na dobę (nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni). Darunawir 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie przeciwretrowirusowe. Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę może być stosowany u niektórych pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla darunawiru, która zawiera dodatkowe informacje o dawkowaniu raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio ART. Darunawir 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio ART.

Dzieci i młodzież

Rytonawir jest zalecany u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Dalsze zalecenia odnośnie dawkowania, patrz informacje o produkcie leczniczym dla innych inhibitorów proteazy dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z rytonawirem.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ rytonawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować rytonawir jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z zachowaniem ostrożności i z uwzględnieniem specyfiki inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o dawkowaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby nie należy podawać rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stabilną ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Child-Pugh) bez dekompensacji, ze względu na brak badań farmakokinetycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, ponieważ stężenie podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy (PI) może się zwiększyć. Szczególne zalecenia odnośnie stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zależą od inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu. Należy zapoznać się z ChPL dla podawanego w skojarzeniu PI w celu uzyskania informacji o szczególnym dawkowaniu w tej populacji pacjentów.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Dorośli

Zalecana dawka produktu Norvir tabletki powlekane wynosi 600 mg (6 tabletek), dwa razy na dobę (dawka dobową - 1 200 mg), doustnie.

Stopniowe zwiększanie dawki rytonawiru w początkowym okresie leczenia może przyczynić się do poprawy tolerancji leku. Leczenie należy rozpocząć od dawki 300 mg (3 tabletki) dwa razy na dobę przez trzy dni, a następnie przez okres nie dłuższy niż 14 dni dawkę zwiększać o 100 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę, aż do osiągnięcia dawki 600 mg dwa razy na dobę. Pacjenci nie powinni otrzymywać dawki 300 mg dwa razy na dobę dłużej niż 3 dni.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

Zalecana dawka produktu Norvir wynosi u dzieci 350 mg/m² pc. doustnie, dwa razy na dobę i nie powinna przekraczać 600 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu Norvir należy rozpocząć od dawki 250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę tę należy zwiększać co 2 – 3 dni o 50 mg/m² pc. dwa razy na dobę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu Norvir roztwór doustny 80 mg/ml).

U starszych dzieci leczenie można rozpocząć od podawania produktu Norvir roztwór doustny, a leczenie podtrzymujące kontynuować stosując tabletki.

Sposób dawkowania u dzieci, przy zmianie roztworu doustnego na tabletki.

Dawka produktu w postaci roztworu doustnego	Dawka produktu w postaci tabletek
175 mg (2,2 ml) 2 razy na dobę	200 mg rano i 200 mg wieczorem
350 mg (4,4 ml) 2 razy na dobę	400 mg rano i 300 mg wieczorem
437,5 mg (5,5 ml) 2 razy na dobę	500 mg rano i 400 mg wieczorem
525 mg (6,6 ml) 2 razy na dobę	500 mg rano i 500 mg wieczorem

Norvir nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne wykazały, że u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Obecnie brak danych dotyczących tej populacji pacjentów i dlatego nie można przedstawić szczególnych zaleceń odnośnie dawkowania. Klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu. Rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami i dlatego jego usunięcie z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Rytonawir jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę. Dane farmakokinetyczne wskazują, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Rytonawiru nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Norvir u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kiedy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne innych PI, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach.

Rytonawiru nie należy stosować jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne lub leku przeciwtretowirusowego u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby.

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rytonawir jest silnym inhibitorem procesów biotransformacji przebiegających z udziałem izoenzymów CYP3A i CYP2D6. Przeciwwskazane jest stosowanie następujących produktów leczniczych z rytonawirem i, jeśli nie podano inaczej, przeciwwskazanie to wynika z potencjalnej możliwości hamowania przez rytonawir metabolizmu podawanego w skojarzeniu produktu leczniczego. Powoduje to zwiększenie ekspozycji na podawany w skojarzeniu produkt leczniczy i ryzyka wystąpienia istotnych pod względem klinicznym działań niepożądanych.

Modulujące enzym działanie rytonawiru może zależeć od dawki. W przypadku niektórych produktów leczniczych przeciwwskazania mogą dotyczyć bardziej sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako lek przeciwtretowirusowy niż sytuacji, gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne (np. ryfabutyna i worykonazol).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu, co może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwbólowe	Petydyna, piroksykam, propoksyfen	Zwiększenie stężeń norpetydyny, piroksykamu i propoksyfenu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka znacznego hamowania czynności oddechowej lub nieprawidłowości parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych tych leków.
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego i rytonawiru w osoczu.
Leki przeciwgrzybicze	Worykonazol	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (400 mg dwa razy na dobę i więcej) z worykonazolem ze względu na zmniejszenie stężenia worykonazolu w osoczu i możliwość utraty działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywoływanych przez te leki.
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciw mykobakteriom	Ryfabutyna	Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie rytonawiru (500 mg dwa razy na dobę) jako leku przeciwtretowirusowego z ryfabutyną ze względu na zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy i ryzyko działań niepożądanych, w tym zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące stosowania rytonawiru jako leku nasilającego właściwości farmakokinetyczne z ryfabutyną podano w punkcie 4.5.

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Klozapina, pimozyd	Zwiększenie stężeń klozapiny i pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Pochodne sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia.
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek.
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem sildenafilu reakcji niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu, midazolamu podawanego doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. (Środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5).
Zmniejszenie stężenia rytonawiru		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko obniżenia stężenia rytonawiru w osoczu i zmniejszenie jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rytonawir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV-1 ani zespołu nabytego upośledzenia odporności (AIDS). U pacjentów otrzymujących rytonawir lub inne leczenie przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu występować zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV-1.

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Kiedy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne z innymi lekami z grupy PI, należy dokładnie zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Pacjenci z przewlekłą biegunką lub zespołem złego wchłaniania

Zaleca się dodatkową kontrolę pacjenta w przypadku wystąpienia biegunki. Stosunkowo częste występowanie biegunki podczas leczenia rytonawirem może zmniejszyć wchłanianie i skuteczność (w wyniku pogorszenia dyscypliny przyjmowania leku przez pacjenta) rytonawiru lub innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych. Silne, utrzymujące się wymioty i (lub) biegunka związane z przyjmowaniem rytonawiru, mogą również pogorszyć czynność nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Hemofilia

Informowano o nasileniu się krwawień, w tym o występowaniu samoistnych krwiaków skórnych i wylewów krwi do jam stawowych, u chorych na hemofilię typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym z tych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano leczenie inhibitorami proteazy lub przywrócono je po czasowym przerwaniu leczenia. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu tego zaburzenia. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości zwiększonego krwawienia.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Zapalenie trzustki

Należy wziąć pod uwagę rozpoznanie zapalenia trzustki, jeśli występują objawy kliniczne (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (takie jak podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) wskazujące na zapalenie trzustki. Pacjentów, u których występują te objawy przedmiotowe lub podmiotowe należy poddać badaniu, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, należy przerwać leczenie produktem Norvir (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstytucji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub resztkowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego

typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroba wątroby

Rytonawiru nie należy podawać pacjentom z niewyrównaną chorobą wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i groźących zgonem działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich monitorować zgodnie ze standardowymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia oznak pogorszenia się choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Choroba nerek

Ponieważ klirens nerkowy rytonawiru jest nieistotny, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu (patrz również punkt 4.2).

Podczas stosowania w praktyce klinicznej z fumaranem dizoproksylu tenofowiru informowano o niewydolności nerek, zaburzeniu czynności nerek, zwiększeniu stężenia kreatyniny, hipofosfatemii i uszkodzeniu bliższych kanalików nerkowych (w tym zespół Fanconiego) (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących rytonawir w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Norvir u takich pacjentów (patrz punkt 5.1).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Następujące ostrzeżenia i środki ostrożności należy uwzględnić, gdy rytonawir jest stosowany jako lek przeciwretrowirusowy. Nie można zakładać, że poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą sytuacji, gdy rytonawir w dawce 100 mg i 200 mg stosowany jest jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Gdy rytonawir stosowany jest jako środek nasilający właściwości

farmakokinetyczne, należy szczegółowo uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania danego PI. Z tego względu należy zapoznać się z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego dla danego PI, aby ustalić, czy w tym przypadku mają zastosowanie poniższe informacje.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sylденаfil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji, pacjentom stosującym rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru i tych produktów należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego i wydłużenie czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie syldenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Metabolizm symwastatyny i lowastatyny - inhibitorów reduktazy HMG-CoA - w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego ze względu na zwiększone zagrożenie miopatią, w tym rhabdomiolizą, nie zaleca się stosowania tych leków w skojarzeniu z rytonawirem. Należy też zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawek, jeśli rytonawir podawany jest jednocześnie z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Atorwastatynę lub rozuwastatynę należy podawać w najmniejszych dawkach, gdy leki te są stosowane w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchiciną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Digoksyna

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli rytonawir przepisany jest pacjentom przyjmującym digoksynę, ponieważ oczekuje się, że jednoczesne podawanie rytonawiru i digoksyny może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny. Zwiększone stężenia digoksyny z czasem mogą się zmniejszyć (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając podawanie rytonawiru pacjentom, którzy już stosują digoksynę, należy dawkę digoksyny normalnie przyjmowaną przez pacjenta zmniejszyć o połowę oraz przez kilka tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania rytonawiru i digoksyny dokładniej niż zazwyczaj obserwować pacjenta.

Rozpoczynając podawanie digoksyny pacjentom, którzy już stosują rytonawir, należy ostrożniej niż zazwyczaj, stopniowo wprowadzać digoksynę. Należy częściej oznaczać stężenie digoksyny i w razie konieczności dostosowywać dawkę zależnie od wyników badania fizykalnego i elektrokardiograficznego oraz oznaczonego stężenia digoksyny.

Etynyloestradiol

Podczas podawania rytonawiru w dawkach leczniczych lub w małych dawkach, należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży, ponieważ rytonawir stosowany jednocześnie z lekami antykoncepcyjnymi zawierającymi estradiol, prawdopodobnie zmniejszy ich działanie oraz zmieni profil krwawienia macicznego.

Glikokortykosteroidy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Trazodon

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy rytonawir przepisywany jest pacjentom stosującym trazodon. Trazodon jest substratem izoenzymu CYP3A4 i dlatego oczekuje się zwiększenia stężenia trazodonu, jeśli stosowany jest jednocześnie z rytonawirem. Działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, obniżenie ciśnienia tętniczego i omdlenia obserwowano u zdrowych ochotników w badaniach interakcji tych produktów po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 4.5).

Rywaroksaban

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących rytonawir, ze względu na ryzyko zwiększenia krwawienia (patrz punkt 4.5).

Riocyguat

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Worapaksar

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru ze względu na możliwe zwiększenie narażenia na worapaksar (patrz punkt 4.5).

Bedakilina

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).

Delamanid

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Profile interakcji inhibitorów HIV, podawanych w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, zależą od danego inhibitora proteazy podawanego w skojarzeniu.

Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów przyczyniających się do profilu interakcji leków z grupy PI, patrz punkt 4.5. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla danego PI, którego właściwości farmakokinetyczne ulegają nasileniu.

Sakwinawir

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Wykazano, że większe dawki rytonawiru zwiększają częstość występowania działań niepożądanych. Podawanie w skojarzeniu sakwinawiru i rytonawiru prowadziło do ciężkich działań niepożądanych, głównie cukrzycowej kwasicy ketonowej i zaburzeń wątroby, zwłaszcza u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

Sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności (objawiającej się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych), jeśli te trzy produkty lecznicze podawane są jednocześnie (patrz punkt 4.5).

Typranawir

Stosowanie typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 200 mg wiązano z doniesieniami o klinicznych objawach zapalenia wątroby i dekompensacji czynności wątroby, w tym o kilku zgonach. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, konieczne jest bezwzględnie zachowanie dodatkowej ostrożności, ponieważ u pacjentów tych występuje ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogłoby to zmienić profil skuteczności takiego leczenia skojarzonego.

Fosamprenawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania fosamprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru mogłoby zmienić profil bezpieczeństwa takiego leczenia skojarzonego i dlatego nie jest zalecane.

Atazanawir

Nie przeprowadzono oceny klinicznej stosowania atazanawiru w skojarzeniu z rytonawirem w dawkach większych niż 100 mg raz na dobę. Stosowanie większych dawek rytonawiru może zmienić profil bezpieczeństwa atazanawiru (działanie na serce, hiperbilirubinemia) i dlatego nie jest zalecane. Zwiększenie dawki rytonawiru do 200 mg raz na dobę można rozważać tylko wtedy, gdy atazanawir z rytonawirem są podawane w skojarzeniu z efawirenzem. Należy wówczas dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla atazanawiru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwtretowirusowy

Rytonawir wykazuje duże powinowactwo do kilku izoenzymów cytochromu P450 (CYP) i może hamować utlenianie w następującej kolejności: CYP3A4 > CYP2D6. Podawanie w skojarzeniu rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu tego drugiego produktu, co może nasilać lub wydłużać jego działania lecznicze i niepożądane. W przypadku stosowania wybranych produktów leczniczych (np. alprazolam) hamujące działanie rytonawiru na CYP3A4 może się z czasem zmniejszyć. Rytonawir wykazuje również duże powinowactwo do glikoproteiny P i może hamować to białko transportujące. Hamujące działanie rytonawiru (stosowanego z innymi inhibitorami proteazy lub bez) na aktywność glikoproteiny P może z czasem ulec zmniejszeniu (np. digoksyna i feksofenadyna, patrz tabela poniżej – ”Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwtretowirusowymi”). Rytonawir może indukować reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym i utleniania z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 zwiększając przez to biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych tą drogą i może spowodować zmniejszenie narażenia na te produkty lecznicze, co mogłoby osłabiać lub skrócić ich działanie lecznicze.

Istotne informacje odnośnie interakcji z produktami leczniczymi, gdy rytonawir jest stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zawarte są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy.

Produkty lecznicze, które wpływają na stężenie rytonawiru

Stężenie rytonawiru w surowicy może się zmniejszyć w wyniku jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Jest to

spowodowane indukowaniem przez dziurawiec zwyczajny enzymów metabolizujących produkt leczniczy. Stosowanie w skojarzeniu preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny i rytonawiru jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent już przyjmuje preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić preparat i gdy to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenie rytonawiru może się zwiększyć po odstawieniu dziurawca zwyczajnego. Może być zatem konieczne ponowne dobranie dawki rytonawiru. Indukcja enzymów może się utrzymywać przez co najmniej dwa tygodnie po zaprzestaniu leczenia dziurawcem zwyczajnym (patrz punkt 4.3).

Wybrane produkty lecznicze (np. delawirdyna, efawirenz, fenytoina i ryfampicyna) podawane w skojarzeniu z rytonawirem mogą wpływać na stężenia rytonawiru w surowicy. Interakcje te opisane są w tabeli poniżej.

Produkty lecznicze, na które ma wpływ podawanie rytonawiru

Interakcje między rytonawirem i inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi nie będącymi inhibitorami proteazy oraz innymi lekami nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi podano w tabelach poniżej.

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z inhibitorami proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C_{min}
Amprenawir	600 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir ²	↑ 64%	↑ 5-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność amprenawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. U dzieci nie należy stosować produktu Norvir roztwór doustny w skojarzeniu z amprenawirem roztwór doustny z powodu ryzyka działania toksycznego substancji pomocniczych wchodzących w skład obu produktów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla amprenawiru.					
Atazanawir	300 co 24 h	100 co 24 h	Atazanawir Atazanawir ¹	↑ 86% ↑ 2-krotnie	↑ 11-krotnie ↑ 3-7-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia atazanawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność atazanawiru w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę u leczonych już wcześniej pacjentów. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla atazanawiru.					
Darunawir	600, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Darunawir	↑ 14-krotnie	
Rytonawir zwiększa stężenia darunawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Dla zapewnienia działania leczniczego darunawir musi być stosowany z rytonawirem. Nie badano stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z darunawirem. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla darunawiru.					
Fosamprenawir	700 co 12 h	100 co 12 h	Amprenawir	↑ 2,4-krotnie	↑ 11-krotnie
Rytonawir zwiększa stężenia amprenawiru (z fosamprenawiru) w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Fosamprenawir musi być stosowany z rytonawirem dla zapewnienia działania leczniczego. W badaniach klinicznych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność fosamprenawiru w dawce 700 mg dwa razy na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Nie badano skojarzonego stosowania rytonawiru w dawkach większych niż 100 mg dwa razy na dobę z fosamprenawirem. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla fosamprenawiru.					
Indynawir	800 co 12 h	100 co 12 h	Indynawir ³	↑ 178%	NO
			Rytonawir	↑ 72%	NO
	400 co 12 h	400 co 12 h	Indynawir ³	↔	↑ 4-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia indynawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniłoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się podając dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania w skojarzeniu rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) i indynawiru (800 mg dwa razy na dobę) należy zachować ostrożność ze względu					

na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej.					
Nelfinawir	1250 co 12 h	100 co 12 h	Nelfinawir	↑ 20 do 39%	NO
	750, pojedyncza dawka	500 co 12 h	Nelfinawir	↑ 152%	NO
Rytonawir ↔ ↔ Rytonawir zwiększa stężenia nelfinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Nie ustalono odpowiedniego dawkowania takiego leczenia skojarzonego, które zapewniałoby bezpieczeństwo i skuteczność. Minimalne korzyści ze stosowania rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne osiąga się stosując dawki większe niż 100 mg dwa razy na dobę.					
Sakwinawir	1000 co 12 h	100 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 15-krotnie	↑ 5-krotnie
			Rytonawir	↔	↔
	400 co 12 h	400 co 12 h	Sakwinawir ⁴	↑ 17-krotnie	NO
			Rytonawir	↔	↔
Rytonawir zwiększa stężenia sakwinawiru w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4. Sakwinawir należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem. Jednoczesne stosowanie rytonawiru w dawce 100 mg dwa razy na dobę z sakwinawirem w dawce 1000 mg dwa razy na dobę zapewnia działanie ogólne sakwinawiru przez 24 godziny, porównywalne lub większe od osiąganego, gdy sakwinawir w dawce 1200 mg trzy razy na dobę podawany jest bez rytonawiru. W badaniu klinicznym interakcji ryfampicy 600 mg raz na dobę i sakwinawiru 1000 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę u zdrowych ochotników, po 1 do 5 dniach skojarzonego podawania, stwierdzono ciężkie działania toksyczne na komórki wątroby ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz do > 20-krotnej wartości górnej granicy normy. Ze względu na ryzyko ciężkiej hepatotoksyczności, sakwinawiru i rytonawiru nie należy podawać w skojarzeniu z ryfampicyną. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sakwinawiru.					
Typranawir	500 co 12 h	200 co 12 h	Typranawir	↑ 11-krotnie	↑ 29-krotnie
			Rytonawir	↓ 40%	NO
Rytonawir zwiększa stężenia typranawiru w surowicy w wyniku hamowania CYP3A. Dla zapewnienia działania leczniczego typranawir musi być podawany z małymi dawkami rytonawiru. Nie należy stosować rytonawiru w dawkach mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę z typranawirem, ponieważ skuteczność takiego leczenia skojarzonego może ulec zmianie. Dalsze informacje lekarze znajdą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla typranawiru. NO: nie określono. 1. Na podstawie porównania krzyżowego z atazanawirem w dawce 400 mg raz na dobę w monoterapii. 2. Na podstawie porównania krzyżowego z amprenawirem w dawce 1200 mg dwa razy na dobę w monoterapii. 3. Na podstawie porównania krzyżowego z indynawirem w dawce 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii. 4. Na podstawie porównania krzyżowego z sakwinawirem w dawce 600 mg trzy razy na dobę w monoterapii.					

Interakcje z produktami leczniczymi – rytonawir z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Oceniany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Dydanozyna	200 co 12 h	600 co 12 h 2 h później	Dydanozyna	↓ 13%	↔
Ponieważ zaleca się przyjmowanie rytonawiru z pokarmem, a dydanozyny na czczo, należy zachować odstęp 2,5 godziny między dawkami tych leków. Zmiana dawki nie jest konieczna.					
Delawirdyna	400 co 8 h	600 co 12 h	Delawirdyna ¹	↔	↔
			Rytonawir	↑ 50%	↑ 75%
Z danych historycznych wynika, że rytonawir prawdopodobnie nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne delawirdyny. Można rozważyć zmniejszenie dawki rytonawiru stosowanego w skojarzeniu z delawirdyną.					
Efawirenz	600 co 24 h	500 co 12 h	Efawirenz	↑ 21%	
			Rytonawir	↑ 17%	

Obserwowano większą częstość działań niepożądanych (np. zawroty głowy, nudności, parestezje) i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych), gdy efawirenz podawano w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy.

Marawirok	100 co 12 h	100 co 12 h	Marawirok	↑ 161%	↑ 28%
Rytonawir zwiększa stężenia marawiroku w surowicy w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A. Marawirok można podawać z rytonawirem w celu zwiększenia narażenia na marawirok. Dalsze informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla marawiroku.					
Newirapina	200 co 12 h	600 co 12 h	Newirapina	↔	↔
			Rytonawir	↔	↔
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z newirapiną nie powoduje istotnych pod względem klinicznym zmian we właściwościach farmakokinetycznych newirapiny lub rytonawiru.					
Raltegrawir	400, pojedyncza dawka	100 co 12 h	Raltegrawir	↓ 16%	↓ 1%
Podawanie w skojarzeniu rytonawiru z raltegrawirem powoduje niewielkie zmniejszenie stężeń raltegrawiru.					
Zydowudyna	200 co 8 h	300 co 6 h	Zydowudyna	↓ 25%	NO
Rytonawir może indukować sprzężanie zydowudyny z kwasem glukuronowym, powodując niewielkie zmniejszenie jej stężenia. Zmiana dawki nie jest konieczna.					

NO: nie określono.

1. Na podstawie porównania grup równoległych

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwirusowymi

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
--	--	----------------------------	--	---

Antagoniści receptorów adrenergicznych α_1

Alfuzosyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń alfuzosyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
------------	--

Pochodne amfetaminy

Amfetamina	Rytonawir podawany jako lek przeciwwirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia amfetaminy i jej pochodnych. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym w dawkach o działaniu przeciwwirusowym (patrz punkt 4.4).
------------	---

Leki przeciwbólowe

Buprenorfina	16 co 24 h	100 co 12 h	↑ 57%	↑ 77%
Norbuprenorfina			↑ 33%	↑ 108%
Metabolity glukuronidowe			↔	↔
Zwiększenie stężeń w osoczu buprenorfiny i jej czynnego metabolitu nie doprowadziło do istotnych pod względem klinicznym zmian farmakodynamicznych w populacji pacjentów tolerujących opioidy. Nie jest zatem konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny lub rytonawiru, gdy te dwa produkty podaje się jednocześnie. Gdy				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
	rytonawir stosuje się w skojarzeniu z innym inhibitorem proteazy i buprenorfiną, należy zapoznać się z ChPL podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy w celu uzyskania szczegółowych informacji o dawkowaniu.			
Petydyna, piroksydam, propoksyfen	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń petydyny, piroksydamu oraz propoksyfenu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Fentanyl	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia fentanylu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych (w tym depresji oddechowej), gdy fentanyl podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Metadon ¹	5, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 36%	↓ 38%
	Może być konieczne zwiększenie dawki metadonu podawanego jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie metadonem może być konieczne dostosowanie dawki.			
Morfina	Stężenia morfiny mogą być zmniejszone ze względu na indukcję procesu sprzęgania z kwasem glukuronowym przez podawany w skojarzeniu rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Leki przeciwdławicowe				
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny. Równoczesne podawanie ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Leki przeciwarytmiczne				
Amiodaron, beprydyl, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, chinidyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu oraz chinidyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Digoksyna	0,5, pojedyncza dawka dożylna 0,4, pojedyncza dawka doustna	300 co 12 h, 3 dni 200 co 12 h, 13 dni	↑ 86% ↑ 22%	NO ↔
	Ta interakcja może być spowodowana modyfikacją przez rytonawir, stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, sekrecji digoksyny następującej z udziałem glikoproteiny P. Zwiększone stężenia digoksyny obserwowane u pacjentów otrzymujących rytonawir mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji (patrz punkt 4.4).			
Leki przeciwastmatyczne				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Teofilina ¹	3 mg/kg co 8 h	500 co 12 h	↓ 43%	↓ 32%
Może być konieczne zwiększenie dawki teofiliny, kiedy podawana jest z rytonawirem, ze względu na indukcję CYP1A2.				
Leki przeciwnowotworowe				
Afatynib	20 mg, pojedyncza dawka 40 mg, pojedyncza dawka 40 mg, pojedyncza dawka	200 co 12 h/ 1 h przed 200 co 12 h/ podawane w skojarzeniu 200 co 12 h/ 6 h po	↑ 48% ↑ 19% ↑ 11%	↑ 39% ↑ 4% ↑ 5%
Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania białka oporności raka piersi – BCRP (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>) i silnego hamowania glikoproteiny P przez rytonawir. Stopień zwiększenia AUC i C _{max} zależy od czasu podania rytonawiru. Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu w skojarzeniu z produktem Norvir (należy zapoznać się z ChPL afatynibu). Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.				
Cerytynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu w skojarzeniu z produktem Norvir. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.			
Dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna	Gdy leki te podawane są w skojarzeniu z rytonawirem, ich stężenia w surowicy mogą się zwiększyć, co prowadzić może do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych.			
Leki przeciwzakrzepowe				
Rywaroksaban	10, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 153%	↑ 55%
Hamowanie CYP3A i glikoproteiny P prowadzi do zwiększenia stężeń w osoczu i działania farmakodynamicznego rywaroksabanu, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Nie zaleca się zatem stosowania rytonawiru u pacjentów otrzymujących rywaroksaban				
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir. Należy unikać podawania worapaksaru w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 i ChPL worapaksaru).			
Warfaryna	5, pojedyncza dawka	400 co 12 h		
S-warfaryna			↑ 9%	↓ 9%
R-warfaryna			↓ 33%	↔
Podczas stosowania z rytonawirem, indukcja CYP1A2 i CYP2C9 prowadzi do zmniejszenia stężeń R-warfaryny zaś stwierdzone				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
działanie farmakokinetyczne na S-warfarynę jest niewielkie. Obniżenie stężeń R-warfaryny może spowodować zmniejszenie działania przeciwzakrzepowego i dlatego zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości w czasie podawania w skojarzeniu warfaryny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.				

Leki przeciwdrgawkowe

Karbamazepina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia karbamazepiny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy karbamazepina podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Dywalproeks, lamotrygina, fenytoina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy indukuje reakcję utleniania przez CYP2C9 oraz sprzęgania z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem. Fenytoina może zmniejszyć stężenia rytonawiru w surowicy.			

Leki przeciwddepresyjne

Amitryptylina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina	Rytonawir podawany jako lek przeciwretrowirusowy prawdopodobnie hamuje CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia imipraminy, amitryptyliny, nortryptyliny, fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy (patrz punkt 4.4).			
Dezypramina	100, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↑ 145%	↑ 22%
	Wartości AUC i C _{max} 2-hydroksymetabolitu zmniejszyły się odpowiednio o 15 i 67%. Zaleca się zmniejszenie dawki dezypraminy, gdy stosowana jest w skojarzeniu z rytonawirem podawanym jako lek przeciwretrowirusowy.			
Trazodon	50, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 2,4-krotnie	↑ 34%
	Stwierdzono zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem trazodonu, gdy podawany był w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Jeśli trazodon stosuje się w skojarzeniu z rytonawirem, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie trazodonem od najniższej dawki oraz obserwując odpowiedź kliniczną i tolerowanie leku.			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Leki stosowane w dniu moczanowej				
Kolchicyna	Stężenia kolchicyny mogą się zwiększyć, jeśli jest ona podawana razem z rytonawirem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby leczonych kolchicyną i rytonawirem (hamuje CYP3A4 i glikoproteinę P) informowano o występowaniu interakcji zagrażających życiu i powodujących zgon (patrz punkty 4.3 i 4.4). Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kolchicyny.			
Leki przeciwhistaminowe				
Astemizol, terfenadyna	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń astemizolu lub terfenadyny w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Feksofenadyna	Rytonawir podawany jako lek przeciwwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne może modyfikować sekrecję feksofenadyny, następującą z udziałem glikoproteiny P, powodując zwiększenie stężeń feksofenadyny. Zwiększone stężenia feksofenadyny mogą z czasem ulec obniżeniu wraz z rozwojem indukcji.			
Loratadyna	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia loratadyny w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy loratadyna podawana jest jednocześnie z rytonawirem.			
Leki stosowane w zakażeniach				
Kwas fusydowy	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń zarówno kwasu fusydowego, jak i rytonawiru w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Ryfabutyna ¹ Metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna	150 na dobę	500 co 12 h	↑ 4-krotnie ↑ 38-krotnie	↑ 2,5-krotnie ↑ 16-krotnie
Ze względu na znaczne zwiększenie AUC ryfabutyny, jednoczesne podawanie ryfabutyny z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwretrowirusowy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Może być wskazane zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg 3 razy w tygodniu w przypadku podawania wybranych leków z grupy PI stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy zapoznać się ze szczególnymi zaleceniami w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Należy uwzględnić oficjalne zalecenia odnośnie właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.				
Ryfampicyna	Chociaż ryfampicyna może indukować metabolizm rytonawiru, ograniczone dane wskazują, że kiedy duże dawki rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) stosuje się jednocześnie z ryfampicyną, dodatkowe indukujące działanie ryfampicyny (oprócz działania samego rytonawiru) jest niewielkie i może nie mieć istotnego pod względem			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
klinicznym wpływu na stężenia rytonawiru stosowanego w dużych dawkach. Działanie rytonawiru na ryfampicynę nie jest znane.				
Worykonazol	200 co 12 h	400 co 12 h	↓ 82%	↓ 66%
	200 co 12 h	100 co 12 h	↓ 39%	↓ 24%
Jednoczesne podawanie rytonawiru jako leku przeciwwirusowego i worykonazolu jest przeciwwskazane ze względu na zmniejszenie stężeń worykonazolu (patrz punkt 4.3). Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, o ile ocena stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta nie usprawiedliwia zastosowania worykonazolu.				
Atowakwon	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwirusowy indukuje sprzężanie z kwasem glukuronowym i dlatego oczekuje się, że zmniejszy stężenia atowakwonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie stężeń w surowicy lub działania leczniczego, gdy atowakwon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Bedakilina	Nie wykonano badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W badaniu interakcji pojedynczej dawki bedakiliny i wielokrotnej dawki lopinawiru z rytonawirem wartość AUC bedakiliny zwiększyła się o 22%. To zwiększenie jest prawdopodobnie spowodowane przez rytonawir i bardziej zaznaczone działanie można zaobserwować podczas dłuższego stosowania. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bedakiliny należy unikać podawania w skojarzeniu. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, podając bedakilinę z rytonawirem, należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla bedakiliny).			
Klarytromycyna	500 co 12 h	200 co 8 h	↑ 77%	↑ 31%
Metabolit 14-OH klarytromycyna			↓ 100%	↓ 99%
U pacjentów z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki klarytromycyny, ze względu na szerokie okno terapeutyczne klarytromycyny. Nie należy podawać klarytromycyny w dawkach większych niż 1 g/dobę w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwwirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. U pacjentów z niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny: u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 do 60 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 50%, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, dawkę należy zmniejszyć o 75%.				
Delamanid	Brak badania interakcji wyłącznie z rytonawirem. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu interakcji delamanidu 100 mg dwa razy na dobę i lopinawiru/rytonawiru 400/100 mg dwa razy na dobę przez 14 dni, narażenie na metabolit delamanidu DM-6705 zwiększyło się o 30%. Ze względu na związane z metabolitem DM-6705 ryzyko wydłużenia odstępu QTc, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).				
Erytromycyna, itraconazol	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia erytromycyny i itraconazolu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy erytromycyna lub itraconazol podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Ketokonazol	200 na dobę	500 co 12 h	↑ 3,4-krotnie	↑ 55%
	Rytonawir hamuje metabolizm ketokonazolu zachodzący z udziałem CYP3A. Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki ketokonazolu, gdy podawany jest w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne.			
Sulfametoksazol z trimetoprimem ²	800/160, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 20% / ↑ 20%	↔
	Zmiana dawki sulfametoksazolu podawanego z trimetoprimem podczas jednoczesnego leczenia rytonawirem nie jest konieczna.			

Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne

Klozapina, pimozyd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klozapiny lub pimozydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Haloperydol, rysperydon, tiorydazyna	Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy hamuje prawdopodobnie CYP2D6 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia haloperydolu, rysperydonu i tiorydazyny. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem w dawkach o działaniu przeciwretrowirusowym.
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu. Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	Ponieważ rytonawir hamuje izoenzym CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny. Równoczesne stosowanie produktu Norvir z kwetiapiną jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny (patrz punkt 4.3).

Agonista receptorów β₂-adrenergicznych (długo działający)

Salmeterol	Rytonawir hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się znacznego zwiększenia stężeń salmeterolu w osoczu. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania.
------------	--

Antagoniści kanału wapniowego

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Amlodypina, diltiazem, nifedypina	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia antagonistów kanału wapniowego w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
Antagoniści endoteliny				
Bozentan	Jednoczesne stosowanie bozentanu i rytonawiru może zwiększyć w stanie stacjonarnym stężenie maksymalne (C _{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC) bozentanu.			
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez rytonawir. Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z produktem Norvir (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).			
Pochodne sporyszu				
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Lek pobudzający perystaltykę				
Cyzapryd	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń cyzaprydu w osoczu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).			
Inhibitor proteazy HCV				
Symeprewir	200 raz na dobę	100 co 12 h	↑ 7,2-krotny	↑ 4,7-krotny
Rytonawir zwiększa stężenia symeprewiru w osoczu w wyniku hamowania CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru z symeprewirem.				
Inhibitory reduktazy HMG-CoA				
Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna	Uważa się, że stężenia w osoczu inhibitorów reduktazy HMG-CoA takich, jak lowastatyna i symwastatyna, których metabolizm w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, istotnie zwiększą się w czasie jednoczesnego podawania z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Ponieważ zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny może zwiększać skłonność do miopatii, w tym do rabdomiolizy, podawanie tych produktów leczniczych w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Metabolizm atorwastatyny w mniejszym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A. Chociaż eliminacja rozuwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A, informowano o zwiększonym narażeniu na rozuwastatynę podczas podawania jednocześnie z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji nie jest jasny, ale może być wynikiem hamowania nośnika. Należy jednak			

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C_{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny lub rozuwastatyny, jeśli stosowana jest z rytonawirem jako środkiem nasilającym właściwości farmakokinetyczne lub lekiem przeciwretrowirusowym. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od izoenzymu CYP3A i dlatego nie oczekuje się interakcji z rytonawirem. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.				

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Etynyloestradiol	50 µg, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↓ 40%	↓ 32%
Ze względu na zmniejszenie stężeń etynyloestradiolu należy rozważyć stosowanie środków antykoncepcyjnych działających na zasadzie bariery lub innych niehormonalnych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego podawania rytonawiru stosowanego jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne. Rytonawir prawdopodobnie zmieni profil krwawienia macicznego i zmniejszy skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających estradiol (patrz punkt 4.4).				

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A4 i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub ewerolimusu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy leki te podawane są jednocześnie z rytonawirem.			
--------------------------------------	---	--	--	--

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)

Awanafile	50, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 13-krotnie	↑ 2,4-krotnie
Jednoczesne stosowanie awanafile z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Syldenafile	100, pojedyncza dawka	500 co 12 h	↑ 11-krotnie	↑ 4-krotnie
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania syldenafile w leczeniu zaburzeń erekcji z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne i w żadnym przypadku dawka syldenafile nie może przekroczyć 25 mg w ciągu 48 godzin (patrz również punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie syldenafile z rytonawirem jest przeciwwskazane u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.3).				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C_{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
Tadalafil	20, pojedyncza dawka	200 co 12 h	↑ 124%	↔
Podczas podawania tadalafilu, stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji, razem z rytonawirem, stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, należy zachować ostrożność i podawać w zmniejszonych dawkach, nie większych niż 10 mg tadalafilu co 72 godziny i dokładnie obserwować ewentualne działania niepożądane (patrz punkt 4.4). Jeśli tadalafil stosowany jest jednocześnie z rytonawirem u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla tadalafilu.				
Wardenafil	5, pojedyncza dawka	600 co 12 h	↑ 49-krotnie	↑ 13-krotnie
Jednoczesne stosowanie wardenafilu z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				

Leki uspokajające, leki nasenne

Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam podawany doustnie i pozajelitowo	Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń klorazepatu, diazepamu, estazolamu i flurazepamu i dlatego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Midazolam jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Podawanie w skojarzeniu z produktem Norvir może spowodować znaczne zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie wykonano badań interakcji produktów leczniczych podczas podawania w skojarzeniu produktu Norvir i pochodnych benzodiazepiny. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 można oczekiwać, że stężenie midazolamu w osoczu będzie istotnie zwiększone, gdy midazolam zostanie podany doustnie. Dlatego produktu Norvir nie należy stosować jednocześnie z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania produktu Norvir i midazolamu podawanego pozajelitowo należy zachować ostrożność. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania midazolamu podawanego pozajelitowo i innych inhibitorów proteazy, wskazują na możliwość 3-4-krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli produkt Norvir stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających dokładne monitorowanie stanu klinicznego oraz zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.			
Triazolam	0,125, pojedyncza dawka	200, 4 dawki	↑ > 20-krotnie	↑ 87%
Podawanie w skojarzeniu z rytonawirem spowoduje prawdopodobnie zwiększenie stężeń triazolamu w osoczu i dlatego jest				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C _{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Petydyna	50, pojedyncza dawka doustna	500 co 12 h	↓ 62%	↓ 59%
Metabolit norpetydyny			↑ 47%	↑ 87%
Stosowanie petydyny i rytonawiru jest przeciwwskazane ze względu na zwiększenie stężenia metabolitu - norpetydyny, który działa zarówno przeciwbólowo, jak i pobudzająco na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększone stężenia norpetydyny mogą zwiększyć ryzyko działania na ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe), patrz punkt 4.3.				
Alprazolam	1, pojedyncza dawka	200 co 12 h, 2 dni 500 co 12 h, 10 dni	↑ 2,5-krotny ↓ 12%	↔ ↓ 16%
Po wprowadzeniu rytonawiru metabolizm alprazolamu uległ zahamowaniu. Po stosowaniu rytonawiru przez 10 dni nie obserwowano tego działania. Należy zachować ostrożność podczas pierwszych kilku dni podawania alprazolamu w skojarzeniu z rytonawirem stosowanym jako lek przeciwretrowirusowy lub środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, zanim nastąpi indukcja metabolizmu alprazolamu.				
Buspiron	Rytonawir podawany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia buspironu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy buspiron podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Lek nasenny				
Zolpidem	5	200, 4 dawki	↑ 28%	↑ 22%
Zolpidem i rytonawir można podawać w skojarzeniu, dokładnie kontrolując, czy działanie uspokajające nie jest nadmiernie nasilone.				
Lek stosowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny				
Bupropion	150 150	100 co 12 h 600 co 12 h	↓ 22% ↓ 66%	↓ 21% ↓ 62%
Bupropion jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2B6. Oczekuje się zmniejszenia stężenia bupropionu podczas jednoczesnego stosowania bupropionu i wielokrotnych dawek rytonawiru. Uważa się, że taki skutek wynika z indukcji metabolizmu bupropionu. Ponieważ jednak wykazano również, że rytonawir hamuje izoenzym CYP2B6 <i>in vitro</i> , nie należy stosować większej dawki bupropionu niż zalecana. W przeciwieństwie do długotrwałego podawania rytonawiru, po krótkim okresie podawania małych dawek rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę przez dwa dni), nie wystąpiły istotne interakcje z bupropionem, co wskazuje, że zmniejszanie się stężeń bupropionu może się rozpocząć kilka dni po zapoczątkowaniu				

Działanie rytonawiru na podawane w skojarzeniu produkty lecznicze, nie będące produktami przeciwwretrowirusowymi				
Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu	Dawka produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu (mg)	Dawka produktu NORVIR (mg)	Działanie na AUC produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu	Działanie na C_{max} produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu
podawania rytonawiru w skojarzeniu.				

Steroidy

Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budesonid, triamcynolon	U pacjentów, którzy otrzymywali rytonawir i wziewnie lub donosowo propionian flutykazonu zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy (w powyższym badaniu klinicznym stwierdzono zmniejszenie o 86% stężeń kortyzolu w osoczu). Podobne działanie może również wystąpić podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budesonidu i triamcynolonu. W związku z tym, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rytonawiru jako leku przeciwwretrowirusowego lub jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładnie monitorować miejscowe i ogólne działania lub przejść na stosowanie glikokortykosteroidu, który nie jest substratem dla CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawienia glikokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu.			
Deksametazon	Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne lub jako lek przeciwwretrowirusowy hamuje CYP3A i dlatego oczekuje się, że zwiększy stężenia deksametazonu w osoczu. Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy deksametazon podawany jest jednocześnie z rytonawirem.			
Prednizolon	20	200 co 12 h	↑ 28%	↑ 9%
Zaleca się dokładne monitorowanie działań leczniczych i niepożądanych, gdy prednizolon podawany jest jednocześnie z rytonawirem. AUC metabolitu prednizolonu zwiększyło się odpowiednio o 37 i 28% po odpowiednio 4 i 14 dniach podawania rytonawiru.				
NO: nie określono.				
1. Na podstawie porównania grup równoległych. 2. Sulfametoksazol podawano w skojarzeniu z trimetoprimem.				

Informowano o kardiologicznych i neurologicznych zdarzeniach niepożądanych, kiedy rytonawir podawany był w skojarzeniu z dyzopiramidem, meksyletyną lub nefazodonem. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji między produktami leczniczymi.

Ponieważ rytonawir w wysokim stopniu wiąże się z białkami, poza wymienionymi powyżej interakcjami, należy brać pod uwagę możliwość nasilonego działania leczniczego i toksycznego ze względu na wypieranie z miejsc wiązania z białkami podawanych w skojarzeniu produktów leczniczych.

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Ważne informacje dotyczące interakcji produktów leczniczych z rytonawirem, stosowanym jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne, znajdują się także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla inhibitora proteazy, podawanego w skojarzeniu.

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂

Inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptorów histaminowych H₂ (np. omeprazol lub ranitydyna) mogą zmniejszać stężenia podawanych w skojarzeniu inhibitorów proteazy. Szczegółowe informacje dotyczące wpływu podawanych w skojarzeniu środków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Badania interakcji inhibitorów proteazy, których działanie nasilano przez dodanie rytonawiru (lopinawir z rytonawirem, atazanawir) wykazały, że podawanie w skojarzeniu omeprazolu lub ranitydyny nie wpływa istotnie na skuteczność rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne, mimo niewielkiej zmiany narażenia (około 6-18%).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U niewielkiej liczby kobiet w ciąży (> 800) stosowano rytonawir; u bardzo niewielkiej liczby (< 300) narażenie na rytonawir miało miejsce w pierwszym trymestrze. Dane te dotyczą przede wszystkim stosowania rytonawiru w leczeniu skojarzonym i nie w dawkach leczniczych, ale w dawkach mniejszych jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych leków z grupy PI. Te ograniczone dane nie wykazują zwiększenia częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do częstości stwierdzonych w populacji. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu leczniczego Norvir w okresie ciąży można brać pod uwagę tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu.

Rytonawir wykazuje niepożądane interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Z tego względu, w czasie leczenia zaleca się stosowanie innej, skutecznej i bezpiecznej metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach nie badano wydzielania leku z mlekiem. W badaniu na szczurach wykazano jednak występujące w okresie laktacji pewne działania na rozwój potomstwa, wskazujące na wydzielanie rytonawiru z mlekiem u tego gatunku. Kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

Płodność

Brak danych odnośnie wpływu rytonawiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ rytonawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy są stwierdzonym działaniem niepożądanym, które należy uwzględnić prowadząc pojazd lub obsługując urządzenie mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Działania niepożądane związane ze stosowaniem rytonawiru jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne zależą od podawanego w skojarzeniu leku z grupy PI. Informacje o działaniach niepożądanych znajdują się w ChPL dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem u pacjentów otrzymujących tylko rytonawir lub rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi były zaburzenia żołądka i jelit [w tym biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu)], zaburzenia neurologiczne (w tym parestezje, również wokół ust) oraz zmęczenie lub osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Informowano o następujących reakcjach niepożądanych, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, mające możliwy lub prawdopodobny związek ze stosowaniem rytonawiru. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania stwierdzono po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych, trombocytopenia
	Niezbyt często	Zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk twarzy
	Rzadko	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, dna moczanowa, obrzęki, również obwodowe, odwodnienie (zwykle związane z objawami żołądkowo-jelitowymi)
	Niezbyt często	Cukrzyca
	Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku, parestezje wokół ust i obwodowe, bóle głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Często	Bezsenna, niepokój, splątanie, zaburzenia uwagi, omdlenie, napady drgawek
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, w tym hipotonia ortostatyczna, uczucie zimna dłoni i stóp
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zapalenie gardła, ból w części ustnej gardła, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha (w nadbrzuszu i w podbrzuszu), nudności, biegunka (w tym ciężka z zaburzeniami elektrolitowymi), wymioty, niestrawność
	Często	Brak łaknienia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, choroba refluksowa przełyku, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (w tym żółtaczką)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowo-grudkowa)
	Często	Trądzik
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów i pleców
	Często	Zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, bóle mięśni, miopatia - zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zwiększone oddawanie moczu, zaburzenie czynności nerek (np. skąpomocz, zwiększone stężenie kreatyniny)
	Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwotoki miesiączkowe

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie, zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
	Często	Gorączka, zmniejszenie masy ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności amylazy, zmniejszenie stężenia wolnej i całkowitej tyroksyny
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie stężenia magnezu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy, kliniczne objawy zapalenia wątroby i żółtaczka występowały u pacjentów przyjmujących rytonawir w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki obserwowano u pacjentów otrzymujących rytonawir, w tym pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV istnieje groźba podwyższenia stężenia triglicerydów i zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Norvir u dzieci w wieku 2 lat i starszych jest podobny jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenia z ostrym przedawkowaniem rytonawiru u ludzi są ograniczone. Jeden z pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych przyjmował przez dwa dni rytonawir w dawce 1 500 mg/dobę i informował o pojawieniu się parestezji, które ustąpiły po zmniejszeniu dawki. Informowano też o przypadku niewydolności nerek z towarzyszącym zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych.

U zwierząt (myszy i szczury) obserwowano takie oznaki toksyczności, jak zmniejszenie aktywności, ataksja, duszności i drżenia mięśniowe.

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania rytonawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania rytonawiru powinno polegać na leczeniu podtrzymującym oraz monitorowaniu czynności życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ze względu na rozpuszczalność rytonawiru i możliwość jego eliminacji jelitowej proponuje się, aby postępowanie w leczeniu przedawkowania obejmowało również płukanie żołądka i podawanie węgla aktywnego. Ponieważ rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany przez wątrobę i w wysokim stopniu wiąże się z białkami, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE03

Rytonawir stosowany jako środek nasilający właściwości farmakokinetyczne

Nasilanie właściwości farmakokinetycznych przez rytonawir wynika z jego działania jako silnego inhibitora metabolizmu przebiegającego z udziałem izoenzymu CYP3A. Stopień nasilenia zależy od szlaku metabolicznego podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy oraz wpływu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na metabolizm rytonawiru. Maksymalne hamowanie metabolizmu podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy na ogół osiąga się podając rytonawir w dawce 100 mg na dobę do 200 mg dwa razy na dobę i zależy ono od podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy. Dodatkowe informacje odnośnie wpływu rytonawiru na metabolizm podawanego w skojarzeniu inhibitora proteazy, patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla danego leku z grupy PI podawanego w skojarzeniu.

Rytonawir stosowany jako lek przeciwretrowirusowy

Rytonawir jest peptydomimetycznym inhibitorem proteaz asparaginowych HIV-1 i HIV-2, aktywnym po podaniu doustnym. Hamowanie proteazy HIV przez rytonawir uniemożliwia oddziaływanie enzymu na prekursor poliproteinowy *gag-pol*, co prowadzi do wytwarzania cząsteczek HIV o niedojrzalej strukturze, niezdolnych do zapoczątkowania kolejnego cyklu zakażenia. Rytonawir ma wybiórcze powinowactwo do proteazy HIV i w nieznacznym tylko stopniu hamuje aktywność proteazy aspartylowej u człowieka.

Rytonawir był pierwszym inhibitorem proteazy (zarejestrowany w 1996 r.), którego skuteczność udowodniono w badaniu z klinicznymi punktami końcowymi. Ze względu jednak na właściwości rytonawiru jako inhibitora metabolizmu, jego użycie jako środka nasilającego właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy jest głównym zastosowaniem rytonawiru w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.2).

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 45 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalna średnia różnica QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiła 5,5 (7,6) w przypadku podawania rytonawiru w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W 3. dniu narażenie na rytonawir było około 1,5 razy większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym w przypadku podawania dawki 600 mg dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących rytonawir. Średnia zmiana wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,0 ms do 24,0 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 252 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Oporność

W badaniach *in vitro* i u pacjentów otrzymujących rytonawir w dawkach leczniczych wyizolowano szczepy HIV-1 odporne na rytonawir.

Zmniejszenie działania przeciwtretowirusowego rytonawiru związane jest głównie z mutacjami proteazy V82A/F/T/S i I84V. Kumulacja innych mutacji w genie proteazy (w tym w pozycjach 20, 33, 36, 46, 54, 71 i 90) również może się przyczyniać do oporności na rytonawir. Na ogół, w miarę kumulowania się mutacji związanych z opornością na rytonawir, wrażliwość na wybrane inne leki z grupy PI może ulegać zmniejszeniu w wyniku oporności krzyżowej. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla innych inhibitorów proteazy lub oficjalnymi aktualizowanymi materiałami informującymi o mutacjach proteazy związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na te leki.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Wpływ rytonawiru (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi) na biologiczne markery aktywności choroby takie, jak liczba komórek CD4 i miana wirusowego RNA, poddano ocenie w szeregu badań z udziałem pacjentów zakażonych HIV-1. Najważniejsze z tych badań omówiono poniżej.

Stosowanie u dorosłych

Kontrolowane badanie zakończone w 1996 r, w którym rytonawir został zastosowany jako dodatkowy lek u pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio dużymi dawkami analogów nukleozydów, z początkową liczbą komórek CD4 $\leq 100/\mu\text{l}$, wykazało zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS. Po 16 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,79 \log_{10}$ (maksymalne średnie zmniejszenie: $1,29 \log_{10}$) w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,01 \log_{10}$ w grupie kontrolnej. Najczęściej stosowanymi w tym badaniu nukleozydami były zydowudyna, stawudyna, didanozyna i zalcytabina.

W badaniu zakończonym w 1996 r, z udziałem pacjentów z mniej zaawansowaną postacią zakażenia HIV-1 (200-500 komórek CD4/ μl), nie leczonych uprzednio lekami przeciwtretowirusowymi, rytonawir w skojarzeniu z zydowudyną lub w monoterapii, zmniejszył miano wirusa w osoczu i zwiększył liczbę komórek CD4. Po 48 tygodniach średnia przeciętna różnica w poziomie RNA HIV w stosunku do wartości początkowej wynosiła $-0,88 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir w porównaniu do $-0,66 \log_{10}$ w grupie otrzymującej rytonawir + zydowudynę i $-0,42 \log_{10}$ w grupie otrzymującej zydowudynę.

Celowość kontynuacji leczenia rytonawirem należy oceniać przez oznaczenie poziomu wirerii, ponieważ możliwe jest rozwinięcie się oporności tak, jak to opisano w punkcie 4.1 Wskazania do stosowania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym zakończonym w 1998 r, przeprowadzonym metodą otwartej próby u dzieci zakażonych HIV w stabilnym stanie klinicznym, po 48 tygodniach leczenia zaobserwowano istotną różnicę ($p=0,03$) w oznaczalnych poziomach RNA na korzyść terapii trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W badaniu zakończonym w 2003 r, 50 dzieci w wieku od 4 tygodni do 2 lat, zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i lamiwudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z zydowudyną 160 mg/m² pc. co 8 h i lamiwudyną 4 mg/kg mc. co 12 h. Analiza *intent to treat* wykazała, że u 72% i 36% pacjentów obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu wynoszące ≤ 400 kopii/ml, odpowiednio w 16. i 104. tygodniu. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W badaniu zakończonym w 2000 r, 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1, nie leczonych uprzednio ani inhibitorem proteazy ani lamiwudyną i (lub) stawudyną, otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 h w skojarzeniu z lamiwudyną i stawudyną. Analiza *intent to treat* wykazała, że w 48. tygodniu u 50% i 57% pacjentów w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 350 i 450 mg/m² pc. obserwowano zmniejszenie poziomu RNA HIV-1 w osoczu do ≤ 400 kopii/ml.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nie istnieje produkt rytonawiru do stosowania parenteralnego i dlatego nie ustalono stopnia wchłaniania i absolutnej biodostępności. Właściwości farmakokinetyczne rytonawiru podczas podawania dawek wielokrotnych badano po spożyciu posiłku u dorosłych ochotników zakażonych HIV. Po podaniu wielokrotnym kumulacja rytonawiru była nieco mniejsza niż to przewidywano na podstawie badań pojedynczej dawki ze względu na związane z czasem i dawką zwiększenie pozornego klirensu (Cl/F). Minimalne stężenia rytonawiru zmniejszają się z czasem, być może z powodu indukcji enzymu, ale wydają się ulegać stabilizacji pod koniec okresu dwóch tygodni. Czas konieczny do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) pozostawał stały i wynosił około 4 godziny podczas zwiększania dawki. Klirens nerkowy wynosił średnio poniżej 0,1 l/h i był stosunkowo stały w całym zakresie dawkowania.

Parametry farmakokinetyczne zaobserwowane podczas różnych schematów dawkowania rytonawiru stosowanego w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej. Stężenie rytonawiru w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg w postaci tabletki było podobne jak po podaniu pojedynczej dawki 100 mg w postaci kapsułki elastycznej po jedzeniu.

Schemat dawkowania rytonawiru					
	100 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę ¹	200 mg raz na dobę	200 mg dwa razy na dobę	600 mg dwa razy na dobę
C_{max} (µg/ml)	$0,84 \pm 0,39$	0,89	$3,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,3$	$11,2 \pm 3,6$
C_{min} (µg/ml)	$0,08 \pm 0,04$	0,22	$0,16 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,2$	$3,7 \pm 2,6$
$AUC_{12 \text{ lub } 24}$ (µg•h/ml)	$6,6 \pm 2,4$	6,2	$20,0 \pm 5,6$	$21,92 \pm 6,48$	$77,5 \pm 31,5$
$t_{1/2}$ (h)	~5	~5	~4	~8	~3 do 5
Cl/F (l/h)	$17,2 \pm 6,6$	16,1	$10,8 \pm 3,1$	$10,0 \pm 3,2$	$8,8 \pm 3,2$

¹ Wartości wyrażone jako średnie geometryczne. Uwaga: we wszystkich wymienionych schematach rytonawir podawano po posiłku.

Wpływ pokarmu na wchłanianie dawki doustnej

Pokarm w niewielkim stopniu zmniejsza biodostępność produktu Norvir tabletki. Podanie pojedynczej dawki 100 mg produktu Norvir tabletki z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu (857 kcal, 31% kalorii pochodziło z tłuszczu) lub posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (907 kcal, 52% kalorii pochodziło z tłuszczu) wiązało się ze średnim zmniejszeniem AUC i C_{max} rytonawiru o 20-23%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_B/F) rytonawiru wynosi w przybliżeniu 20–40 l po pojedynczej dawce 600 mg. Rytonawir wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98–99% i wartość ta nie zmienia się w zakresie stężeń 1,0–100 µg/ml. Rytonawir wiąże się zarówno z ludzką kwaśną alfa₁-glikoproteiną, jak i albuminą ludzkiej surowicy z porównywalnym powinowactwem.

Rozmieszczenie w tkankach rytonawiru znakowanego ¹⁴C badano u szczurów, oznaczając najwyższe stężenia rytonawiru w wątrobie, nadnerczach, trzustce, nerkach i tarczycy. Wynoszący około 1 stosunek stężenia rytonawiru w tkance do stężenia w osoczu, oznaczony w węzłach chłonnych szczura wskazuje, że rytonawir przenika do tkanek układu chłonnego. Rytonawir przenika w minimalnym stopniu do mózgu.

Metabolizm

Stwierdzono, że rytonawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450, przede wszystkim przez izoenzym CYP3A, a w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Badania na zwierzętach oraz doświadczenia *in vitro* z użyciem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że rytonawir jest głównie metabolizowany przez utlenianie. U ludzi zidentyfikowano cztery metabolity rytonawiru. Głównym metabolitem powstającym w wyniku utleniania jest izopropylotiazol (M-2). Wykazuje on działanie przeciwwirusowe podobne do związku macierzystego. Jednakże, AUC metabolitu M-2 wynosiło w przybliżeniu 3% AUC związku macierzystego.

Wykazano znaczny wpływ rytonawiru w małych dawkach na właściwości farmakokinetyczne innych inhibitorów proteazy (oraz innych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem CYP3A4), podczas gdy inne inhibitory proteazy mogą wpływać na właściwości farmakokinetyczne rytonawiru, patrz punkt 4.5.

Wydalenie

Badania z użyciem znakowanego rytonawiru u ludzi wykazały, że wydalenie rytonawiru odbywa się głównie przez układ wątrobowo-żółciowy; około 86% radioaktywności wykryto w kale, z czego część prawdopodobnie pochodzi z niewchłoniętego leku. W badaniach tych nie wykazano, aby główną drogą eliminacji rytonawiru było wydalenie przez nerki. Jest to zgodne z obserwacjami z badań na zwierzętach.

Szczególne grupy pacjentów

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w AUC lub C_{max} między mężczyznami i kobietami. Nie było statystycznie istotnego związku między parametrami farmakokinetycznymi, a masą ciała lub beztłuszczową masą ciała. Narażenie organizmu na rytonawir u pacjentów w wieku 50 – 70 lat, gdy podawano im dawkę 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem lub większe dawki bez jednoczesnego podawania innych inhibitorów proteazy, jest podobne do obserwowanego u młodszych dorosłych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu dawki wielokrotnej zdrowym ochotnikom (500 mg dwa razy na dobę) i osobom z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Child-Pugh, 400 mg dwa razy na dobę) całkowite pole pod krzywą po normalizacji dawki nie różniło się istotnie między obiema grupami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano parametrów farmakokinetycznych rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest jednak nieistotny i dlatego nie należy przewidywać zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u dzieci w wieku powyżej 2 lat, zakażonych HIV, otrzymujących dawki od 250 mg/m² pc. 2 razy na dobę do 400 mg/m² pc. 2 razy na dobę. Stężenia rytonawiru oznaczane po podaniu dzieciom dawek 350 do 400 mg/m² pc. dwa razy na dobę były porównywalne ze stężeniami uzyskiwanymi u dorosłych, którym podawano 600 mg (około 330 mg/m² pc.) dwa razy na dobę. W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) był około 1,5 do 1,7 razy szybszy u dzieci w wieku powyżej 2 lat niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne rytonawiru w stanie stacjonarnym oceniano u zakażonych HIV dzieci w wieku poniżej 2 lat otrzymujących dawki wynoszące od 350 do 450 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Stężenia rytonawiru w tym badaniu były wysoce zmienne i nieco niższe niż oznaczone u dorosłych otrzymujących 600 mg (około 330 mg/m² pc. dwa razy na dobę). W grupach otrzymujących różne dawki, klirens rytonawiru po podaniu doustnym (Cl/F/m²) zmniejszał się z wiekiem - mediana wynosiła 9,0 l/h/m² u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy, 7,8 l/h/m² u dzieci w wieku od 3 do 6 miesięcy oraz 4,4 l/h/m² u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dawek wielokrotnych rytonawiru prowadzone na zwierzętach, określiły jako główne narządy docelowe wątrobę, siatkówkę, tarczycę i nerki. Zmiany wątrobowe obejmowały komórki wątrobowe, drogi żółciowe i układ fagocytarny i występowało jednocześnie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i zwyrodnienie siatkówki stwierdzono u gryzoni, ale nie znaleziono tych zmian u psów. Wyniki badań ultrastrukturalnych sugerują, że zmiany w siatkówce mogą być wtórne do fosfolipidozy. Jednakże badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na występowanie wywołanych przez produkt leczniczy zmian narządu wzroku u ludzi. Wszystkie zmiany w tarczycy ustępowały po zaprzestaniu podawania rytonawiru. Badania kliniczne u ludzi nie ujawniły klinicznie istotnych zmian w badaniach czynności tarczycy. U szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach takie, jak zwyrodnienie kanalików nerkowych, przewlekłe zapalenie i białkomocz co, jak się sądzi, można przypisać samoistnej chorobie swoistej dla gatunku. Ponadto, w badaniach klinicznych, nie zaobserwowano istotnych klinicznie nieprawidłowości ze strony nerek.

Stwierdzony u szczurów toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodów i opóźnienia w kostnieniu oraz zmiany trzewne, w tym opóźnione zstąpienie jąder) występował głównie wtedy, gdy podawano dawki toksyczne dla matek. Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa u królików (obumieranie zarodków, zmniejszenie wielkości miotu i zmniejszenie masy ciała płodów) występował wówczas, gdy podawano dawki toksyczne dla matek.

Nie stwierdzono działania mutagennego rytonawiru, ani uszkadzającego chromosomy w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames na *S. typhimurium* i *E. coli*, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach u myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

Badania nad odległym działaniem rakotwórczym rytonawiru prowadzone na myszach i szczurach ujawniły potencjalne działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, uważane jednak za nieistotne dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki:

Kopowidon
Sorbitanu laurynian
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

Otoczka:

Hypromelozę
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogole
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Norvir tabletki jest dostępny w butelkach z białego polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu.

Produkt Norvir tabletki dostępny jest w opakowaniach trzech wielkości:

- 1 butelka z 30 tabletkami,
- 1 butelka z 60 tabletkami,
- opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 butelki po 30 tabletek) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/005-007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 sierpnia 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Tabletki powlekane i proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

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

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

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

Roztwór doustny

Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent, ME11 5EL, Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. *EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

NORVIR ROZTWÓR DOUSTNY – Opakowanie zbiorcze z „blue box” zawierające 450 ml (5 butelek po 90 ml) roztworu doustnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 80 mg/ml roztwór doustny
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 80 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: alkohol (43% v/v), polioksyetylenowany olej rycynowy 35, glikol propylenowy, sodu sacharynian, żółcień pomarańczową E110.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 450 ml (5 butelek po 90 ml) roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Butelka wyposażona jest w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Produkt należy zużyć przed upływem terminu ważności. Dobrze wstrząsnąć przed każdym użyciem. Jeśli po wstrząśnięciu w roztworze widoczne są nierozpuszczone cząstki lub osad, należy przyjąć kolejną dawkę leku, a następnie poprosić lekarza prowadzącego o przepisanie nowego opakowania.

Unikać narażenia na działanie bardzo wysokiej temperatury. Butelkę należy każdorazowo szczelnie zamknąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

norvir 80 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

NORVIR ROZTWÓR DOUSTNY - Pudełko tekturowe z „blue box” zawierające 1 butelkę z 90 ml roztworu doustnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 80 mg/ml roztwór doustny
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 80 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: alkohol (43% v/v), polioksyetylenowany olej rycynowy 35, glikol propylenowy, sodu sacharynian, żółcień pomarańczową E110.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Butelka wyposażona jest w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Produkt należy zużyć przed upływem terminu ważności. Dobrze wstrząsnąć przed każdym użyciem. Jeśli po wstrząśnięciu w roztworze widoczne są nierozpuszczone cząstki lub osad, należy przyjąć kolejną dawkę leku, a następnie poprosić lekarza prowadzącego o przepisanie nowego opakowania.

Unikać narażenia na działanie bardzo wysokiej temperatury. Butelkę należy każdorazowo szczelnie zamknąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

norvir 80 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**NORVIR ROZTWÓR DOUSTNY - Etykieta na butelkę****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Norvir 80 mg/ml roztwór doustny
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 80 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: alkohol (43% v/v), polioksyetylenowany olej rycynowy 35, glikol propylenowy, sodu sacharynian, żółcień pomarańczową E110.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Butelka wyposażona jest w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Produkt należy zużyć przed upływem terminu ważności. Dobrze wstrząsnąć przed każdym użyciem. Jeśli po wstrząśnięciu w roztworze widoczne są nierozpuszczone cząstki lub osad, należy przyjąć kolejną dawkę leku, a następnie poprosić lekarza prowadzącego o przepisanie nowego opakowania.

Unikać narażenia na działanie bardzo wysokiej temperatury. Butelkę należy każdorazowo szczelnie zamknąć.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

NORVIR PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ZAWIESINY DOUSTNEJ - Pudelko tekturowe zawierające 30 saszetek, każda zawiera 100 mg rytonawiru

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 saszetek z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej
W pudełku znajdują się także: 1 pojemnik do mieszania i 2 dozowniki w postaci strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/009

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

norvir 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

NORVIR PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ZAWIESINY DOUSNEJ – Etykieta na saszetce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
rytonawir
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**NORVIR TABLETKI POWLEKANE – Pudelko tekturowe z „blue box”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Norvir 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Norvir tabletki należy stosować z jedzeniem.
Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Butelka wyposażona jest w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

norvir 100 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**NORVIR TABLETKI POWLEKANE - Etykieta na butelkę****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Norvir 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

NORVIR TABLETKI POWLEKANE – Opakowanie zbiorcze z „blue box” zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norvir 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Norvir tabletki należy stosować z jedzeniem.
Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Butelka wyposażona jest w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

norvir 100 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**NORVIR TABLETKI POWLEKANE - Etykieta na butelkę****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Norvir 100 mg tabletki powlekane
rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 100 mg rytonawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/016/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Norvir 80 mg/ml roztwór doustny rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir
3. Jak stosować Norvir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Norvir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Norvir jest rytonawir. Norvir jest inhibitorem proteazy stosowanym w celu ograniczenia rozwoju zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Norvir jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciw HIV (lekami przeciwwretrowirusowymi) w celu ograniczenia rozwoju zakażenia HIV. Lekarz zdecyduje, z którymi z tych leków należy zastosować Norvir, aby osiągnąć u pacjenta najlepszy efekt.

Norvir stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz dorosłych zakażonych HIV, który wywołuje AIDS.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir

Kiedy nie stosować leku Norvir

- Jeśli pacjent ma uczulenie na rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- W przypadku ciężkiej choroby wątroby.
- W przypadku przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - astemizolu lub terfenadyny (powszechnie stosowane w leczeniu objawów alergii i mogą być dostępne bez recepty);
 - amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny (stosowanych w leczeniu niemiarowej pracy serca);
 - dihydroergotaminy, ergotaminy (stosowanych w migrenowych bólach głowy);
 - ergonowiny, metyloergonowiny (stosowanych w hamowaniu intensywnych krwotoków, które mogą wystąpić po porodzie lub poronieniu);
 - klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, triazolamu lub podawanego doustnie midazolamu (stosowanych w bezsenności i (lub) stanach lękowych);
 - klozapiny, pimozydu (stosowanych w leczeniu zaburzeń myślenia lub emocji);

- luraszodon (stosowany w leczeniu depresji);
- ranolazyna (stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [dławica]);
- kwetiapiny (stosowanej w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- petydyny, piroksykamu, propoksyfenu (leki przeciwbólowe);
- cyzaprydu (stosowanego w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- ryfabutyne (stosowanej w zapobieganiu niektórym zakażeniom i ich leczeniu)*;
- worykonazolu (stosowanego w leczeniu grzybic)*;
- symwastatyny, lowastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyny (stosowanej w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego);
- kwasu fusydowego (stosowanego w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- syldenafilu, jeśli u pacjenta występuje choroba płuc, zwana nadciśnieniem płucnym, powodująca trudności w oddychaniu. Pacjenci, u których ta choroba nie występuje, mogą stosować sildenafil w leczeniu impotencji (zaburzenia erekcji) pod kontrolą lekarza (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- awanafilu lub wardenafilu (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- kolchicyny (stosowana w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on hamować właściwe działanie leku Norvir. Dziurawiec zwyczajny jest często używany w preparatach ziołowych, które są dostępne bez recepty.

* Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent może stosować ryfabutyne i (lub) worykonazol z lekiem Norvir w dawce nasilającej działanie innych leków (mniejszej). Nie wolno stosować leku Norvir w pełnej dawce jednocześnie z tymi dwoma lekami.

Pacjent, który obecnie stosuje któryś z wymienionych powyżej leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest wskazana zmiana na inny lek na czas przyjmowania leku Norvir.

Należy również zapoznać się z listą leków w punkcie „Norvir a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, których stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Norvir należy omówić to z lekarzem.

Ważne informacje

- Jeśli Norvir stosuje się jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należy dokładnie przeczytać ulotki załączone do opakowań tych innych leków. Ulotki te mogą zawierać dodatkowe informacje o tym, kiedy nie stosować leku Norvir. W razie wątpliwości dotyczących leku Norvir (rytonawir) lub innych przepisanych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.
- Norvir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS.
- Osoby stosujące Norvir mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV lub z AIDS. Ważne jest zatem pozostawanie pod opieką lekarza prowadzącego podczas stosowania leku Norvir.
- Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent choruje lub chorował na:

- **Schorzenia wątroby** w przeszłości.
- **Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C** i jest obecnie leczony podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych mogą być konieczne dodatkowe badania krwi, aby ocenić czynność wątroby.
- **Hemofilię**, ponieważ informowano o nasileniu krwawień u pacjentów z hemofilią, przyjmujących tego rodzaju leki (inhibitory proteazy). Przyczyna nie jest znana. Może być konieczne zastosowanie dodatkowego leku, aby zwiększyć krzepliwość krwi (czynnik VIII) i opanować ewentualne krwawienie.
- **Zaburzenia erekcji**, ponieważ każdy z leków stosowanych w zaburzeniach erekcji może powodować niedociśnienie tętnicze i przedłużający się wzwód.
- **Cukrzycę**, ponieważ informowano o nasileniu się objawów cukrzycy lub jej wystąpieniu u niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy.
- **Choroby nerek**, ponieważ lekarz prowadzący może uznać za wskazane zweryfikowanie dawkowania innych leków przyjmowanych przez pacjenta (takich jak inhibitory proteazy).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli wystąpią:

- **Biegunka lub wymioty**, które nie ustępują (utrzymują się), ponieważ może to zmniejszyć skuteczność przyjmowanych leków.
- **Nudności, wymioty lub bóle brzucha**, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na dolegliwości ze strony trzustki (zapalenie trzustki). U niektórych pacjentów przyjmujących Norvir wystąpić mogą poważne dolegliwości ze strony trzustki. W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- **Objawy zakażenia** – należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), którzy rozpoczęli leczenie przeciw HIV wystąpić mogą objawy zakażeń, które przebyli w przeszłości, choć mogli o tym nie wiedzieć. Uważa się, że jest to spowodowane poprawą odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabione siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie.
- **Szywność stawów, dolegliwości bólowe** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ mogą to być objawy choroby powodującej zniszczenie tkanki kostnej (martwica kości). Choroba ta może się rozwinąć u niektórych pacjentów przyjmujących kilka leków przeciwretrowirusowych.
- **Bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku z leczeniem przeciwretrowirusowym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydowymi. W rzadkich przypadkach schorzenia mięśni były poważne (patrz punkt 4. **Możliwe działania niepożądane**).
- **Zawroty głowy o różnym nasileniu, omdlenia lub nieprawidłowe bicie serca**. U niektórych pacjentów stosujących lek Norvir mogą wystąpić zmiany w zapisie EKG. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wadę serca lub zaburzenia przewodzenia.
- W przypadku jakichkolwiek problemów ze zdrowiem, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku Norvir nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Norvir a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty. Są leki, których absolutnie nie wolno stosować jednocześnie z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”. Są inne leki, które można stosować jedynie wtedy, gdy zostaną zachowane pewne warunki, jak to opisano poniżej.

Poniższe ostrzeżenia dotyczą sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w pełnej dawce. Ostrzeżenia te mogą również dotyczyć sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w mniejszych dawkach jako środek nasilający działanie innych leków przeciwretrowirusowych.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ należy wtedy zachować szczególną ostrożność.

- **Sildenafil lub tadalafil** stosowane w impotencji (zaburzeniach erekcji). Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) częstości stosowania tych leków, aby nie doszło do niedociśnienia tętniczego i przedłużającego się wzwodu. Nie należy stosować leku Norvir z sildenafilem, jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie płucne (patrz punkt 2. **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir**). Jeśli pacjent z nadciśnieniem płucnym jest leczony tadalafil, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Kolchicina** (stosowana w dniu moczanowej), ponieważ Norvir może powodować zwiększenie stężenia tego leku we krwi. Nie wolno stosować leku Norvir z kolchicyną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz również punkt **Kiedy nie stosować leku Norvir**, powyżej).
- **Digoksyna** (lek stosowany w chorobach serca). Lekarz prowadzący może dobrać dawkę digoksyny i dokładnie obserwować pacjenta, który stosuje digoksynę i Norvir, aby uniknąć powikłań ze strony serca.
- **Hormonalne środki antykoncepcyjne** zawierające etynyloestradiol, ponieważ Norvir może zmniejszać skuteczność tych środków. W zamian zaleca się stosowanie prezerwatywy lub innej niż hormonalna metody zapobiegania ciąży. Podczas stosowania tego typu hormonalnych środków antykoncepcyjnych i leku Norvir można również zaobserwować nieregularne krwawienie z macicy.
- **Atorwastatyna lub rozuwastatyna** (stosowane gdy stężenie cholesterolu we krwi jest wysokie), ponieważ Norvir może zwiększać stężenie tych leków we krwi. Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego przed zastosowaniem któregośkolwiek z leków zmniejszających stężenie cholesterolu we krwi z lekiem Norvir (patrz również „**Kiedy nie stosować leku Norvir**” powyżej).
- **Leki steroidowe** (np. deksametazon, propionian flutykazonu, prednizolon, triamcynolon), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi, co może prowadzić do zespołu Cushinga (pojawienie się otyłości twarzy) i zmniejszenia wytwarzania kortyzolu (hormon). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku steroidowego lub dokładniej obserwować ewentualne objawy niepożądane.
- **Trazodon** (lek przeciwdepresyjny), ponieważ wystąpić mogą działania niepożądane, takie jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie, kiedy stosowany jest z lekiem Norvir.
- **Ryfampicina i sakwinawir** (stosowane odpowiednio w leczeniu gruźlicy i HIV), ponieważ kiedy stosowane są z lekiem Norvir wystąpić może ciężkie uszkodzenie wątroby.
- **Bozentan, riociguat** (stosowane w nadciśnieniu płucnym), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi.

Są leki, których stosowanie razem z lekiem Norvir może być niewskazane, ponieważ ich działanie nasila się lub zmniejsza, gdy zażywane są jednocześnie. W niektórych przypadkach lekarz prowadzący może zalecić wykonanie odpowiednich badań laboratoryjnych, zmienić dawkowanie lub wykonywać okresowe badania pacjenta. Dlatego należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich

przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, w tym o preparatach ziołowych. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli stosowane są:

- amfetamina lub pochodne amfetaminy;
- antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. afatynib, cerytynib, dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna);
- leki przeciwzakrzepowe (np. rywaroksaban, warfaryna);
- leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, fluoksetyna, imipramina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, sertralina, trazodon);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol);
- leki przeciwhistaminowe (np. loratadyna, feksofenadyna);
- leki przeciwretrowirusowe, w tym inhibitory proteazy HIV (amprenawir, atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (delawirdyna, efawirenz, newirapina) i inne (dydanozyna, marawirok, raltegrawir, zydowudyna);
- leki przeciwgruźlicze (bedakilina i delamanid);
- leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (symeprewir);
- leki uspokajające, buspiron;
- leki na astmę, teofilina, salmeterol;
- atowakwon, lek stosowany w leczeniu pewnych rodzajów zapalenia płuc i malarii;
- buprenorfina, lek stosowany w leczeniu przewlekłego bólu;
- bupropion, lek stosowany, aby ułatwić rzucenie palenia;
- leki stosowane w padaczce (np. karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina, fenytoina);
- leki naskórnokrewne (np. dyzopiramid, meksyletyna i antagoniści kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem i nifedypina);
- leki działające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus);
- morfina i leki o podobnych właściwościach stosowane w leczeniu silnego bólu (np. metadon, fentanyl);
- leki nasenne (np. alprazolam, zolpidem) oraz midazolam podawany we wstrzyknięciach;
- leki neuroleptyczne (np. haloperydol, rysperydon, tiorydazyna);
- kolchicina, stosowana w dnie moczanowej.

Leku Norvir nie należy stosować z disulfiramem (lekiem stosowanym w leczeniu uzależnienia od alkoholu) i metronidazolem (lekiem stosowanym w pewnych zakażeniach bakteryjnych) ze względu na możliwość interakcji z alkoholem zawartym w roztworze doustnym.

Są pewne leki, których w ogóle nie można stosować z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”.

Stosowanie leku Norvir z jedzeniem i piciem

Norvir najlepiej jest przyjmować z jedzeniem. Gorzki smak leku Norvir roztwór doustny można poprawić mieszając z napojem mlecznym o smaku czekoladowym. Nie mieszać leku z wodą. Spożycie słonych pokarmów lub wypicie płynów przed lub po przyjęciu leku Norvir roztwór doustny może ułatwić usunięcie niesmaku w ustach.

Ciąża i karmienie piersią

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjentka przypuszcza, że jest w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę.

Jest bardzo mało informacji na temat stosowania rytonawiru (substancja czynna leku Norvir) w okresie ciąży. Na ogół kobietom w ciąży podawano rytonawir po upływie pierwszych trzech miesięcy ciąży, w mniejszej dawce (dawka nasilająca) w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. Nie

wydaje się, aby Norvir zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu do oczekiwanych w populacji ogólnej.

Nie wiadomo, czy Norvir przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Norvir może powodować zawroty głowy. W razie wystąpienia tych objawów niepożądanych nie należy prowadzić pojazdu lub obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Norvir

Norvir zawiera 43% v/v alkoholu i 26,0% v/v glikolu propylenowego. Każdy 1 ml produktu Norvir roztwór doustny zawiera 344,0 mg alkoholu i 265,7 mg glikolu propylenowego. Alkohol i glikol propylenowy mogą być szkodliwe dla osób z chorobami wątroby, uzależnionych od alkoholu, osób z padaczką, urazem lub chorobą mózgu oraz dla kobiet w ciąży i dzieci. Mogą zmieniać lub nasilać działanie innych leków.

Norvir zawiera polioksyetylenowany olej rycynowy 35, który może spowodować dolegliwości żołądkowe i biegunkę.

Norvir zawiera barwnik azowy – żółcień pomarańczową (E110), który może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Norvir

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ten lek stosować codziennie, raz lub dwa razy na dobę z jedzeniem.

Wstrząsnąć energicznie butelką przed każdym użyciem. Jeśli po wstrząśnięciu w roztworze widoczne są nierozpuszczone cząstki lub osad, należy przyjąć kolejną dawkę leku, a następnie poprosić lekarza prowadzącego o przepisanie nowego opakowania.

Zalecane dawki leku Norvir:

- Jeśli Norvir jest stosowany w celu nasilenia działania niektórych innych leków przeciw HIV, typowa dawka u dorosłych wynosi 1,25 do 2,5 ml raz lub dwa razy na dobę. Bardziej szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania, w tym dawkowanie u dzieci, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do każdego opakowania leku przeciw HIV, z którym podawany jest Norvir.
- Jeśli lekarz przepisze pełną dawkę, dorośli mogą rozpocząć leczenie od przyjmowania dawki 3,75 ml rano i 3,75 ml 12 godzin później, stopniowo zwiększając dawkę przez okres do 14 dni do pełnej dawki 7,5 ml dwa razy na dobę. U dzieci (2 do 12 lat) leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Lekarz prowadzący poinformuje, jaką dawkę stosować.

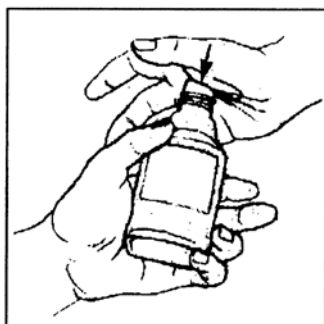
Aby zahamować rozwój zakażenia, Norvir należy przyjmować codziennie, bez względu na poprawę samopoczucia. Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Norvir zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. W okresie występowania biegunki, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o wykonaniu dodatkowych badań kontrolnych.

Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Norvir, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, należy się upewnić, czy mamy dość leku Norvir, aby wystarczyło go do następnej dostawy.

Norvir roztwór doustny pozostawia niesmak w ustach. Lek można przyjmować sam lub zmieszany, w celu poprawienia smaku, z napojem mlecznym o smaku czekoladowym. Za każdym razem należy zmieszać tylko jedną dawkę leku z napojem mlecznym i wypić od razu całą dawkę. **Nie mieszać** leku Norvir z innymi płynami bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą. **Nie wolno mieszać** leku z wodą. Spożywanie słonych pokarmów lub wypicie płynów przed lub po przyjęciu leku Norvir roztwór doustny może ułatwić usunięcie niesmaku w ustach.

Jak odmierzyć właściwą dawkę roztworu

Nakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem butelki przez dzieci odkręcić przez naciśnięcie jej dłonią i przekręcenie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara lub w kierunku oznakowanym strzałką. W razie kłopotów z otwieraniem butelki należy zasięgnąć porady farmaceuty.



W pudełku tekturowym zawierającym 1 butelkę leku Norvir roztwór doustny znajduje się 1 dozownik w postaci strzykawki

i

w 5 pudełkach tekturowych zawierających 5 butelek leku Norvir roztwór doustny znajduje się 5 dozowników w postaci strzykawki.

Farmaceuta udzieli informacji jak prawidłowo używać dozownika.

Po każdorazowym odmierzaniu leku Norvir, wyjąć tłok ze strzykawki. Jak najszybciej umyć tłok i strzykawkę płynem do mycia naczyń i ciepłą wodą. Można je pozostawić w wodzie z płynem do mycia naczyń na czas do 15 minut. Wypłukać tłok i strzykawkę czystą wodą. Włożyć tłok do strzykawki i kilkakrotnie przepłukać wciągając wodę z kranu do strzykawki, a potem ją usuwając. Strzykawka musi być sucha, zanim użyje się jej do ponownego odmierzenia dawki leku.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Norvir

Jeśli pacjent przyjmie za dużą dawkę leku Norvir wystąpić może uczucie drętwienia lub mrowienia. Jeśli okaże się, że pacjent przyjął więcej leku niż zalecano, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala.

Pominięcie zażycia leku Norvir

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Norvir

Nie należy zaprzestawać stosowania leku Norvir bez zasięgnięcia porady lekarza prowadzącego, nawet jeśli nastąpi poprawa samopoczucia. Stosowanie leku Norvir zgodnie z zaleceniami daje największą szansę na opóźnienie wystąpienia oporności na leki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, Norvir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Norvir, gdy stosowany jest z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, zależą również od tych innych leków. Należy zatem dokładnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania każdego z tych innych leków przeciwretrowirusowych.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- bóle w górnej lub w dolnej części brzucha
- wymioty
- biegunka (może być ciężka)
- nudności
- zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
- ból głowy
- zawroty głowy
- ból gardła
- kaszel
- zaburzenia żołądkowe lub niestrawność
- uczucie mrowienia lub drętwienia dłoni, stóp lub wokół warg i jamy ustnej
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- nieprzyjemny smak w ustach
- uszkodzenie nerwów, mogące powodować osłabienie i ból
- świąd
- wysypka
- ból stawów i ból pleców

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne (mogą być zaczerwienione, uniesione ponad powierzchnię otaczającej skóry, swędzące), ciężki obrzęk skóry i innych tkanek
- bezsenność
- niepokój
- zwiększenie stężenia cholesterolu
- zwiększenie stężenia triglicerydów
- dna moczanowa
- krwawienie z żołądka
- zapalenie wątroby i zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- zwiększenie oddawania moczu
- osłabienie czynności nerek
- drgawki (napady padaczkowe)
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- uczucie pragnienia (odwodnienie)
- nieprawidłowo obfite miesiączki
- wzdęcie z oddawaniem gazów
- brak łaknienia
- owrzodzenie jamy ustnej
- bóle mięśni, tkliwość na ból lub osłabienie
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- wyniki badań laboratoryjnych: zmiany wyników badania krwi (takich jak wyniki badań biochemicznych krwi i morfologia krwi)
- splątanie
- trudności z koncentracją uwagi
- omdlenie
- niewyraźne widzenie
- obrzęk dłoni i stóp
- wysokie ciśnienie krwi
- niskie ciśnienie krwi oraz uczucie zagrażającego omdlenia podczas wstawania z pozycji leżącej
- uczucie zimna w dłoniach i stopach

- trądzik

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- zawał serca
- niewydolność nerek
- cukrzyca

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- poważne reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)
- duże stężenia cukru we krwi

W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów lub bólów brzucha należy poinformować o tym lekarza prowadzącego, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na zapalenie trzustki. Należy również powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność stawów, dolegliwości bólowe (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości. Patrz również punkt 2 **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir.**

U pacjentów z hemofilią typu A i B informowano o nasileniu krwawień podczas stosowania tego leku lub innego inhibitora proteazy. Gdyby to nastąpiło, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

U pacjentów leczonych lekiem Norvir informowano o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby, zapaleniu wątroby i rzadko żółtaczce. Niektóre z tych osób chorowały na inne choroby lub przyjmowały inne leki. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub zapaleniem wątroby może nastąpić pogorszenie tej choroby.

Informowano też o bólach, tkliwości i osłabieniu mięśni, zwłaszcza w przypadkach skojarzonego stosowania leków obniżających poziom cholesterolu z lekami przeciwretrowirusowymi, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach były to poważne choroby mięśni (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego lub ciągłego bólu, tkliwości, osłabienia lub kurczów mięśni, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego lub izby przyjęć najbliższego szpitala.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na reakcję alergiczną po przyjęciu leku Norvir takich, jak wysypka, pokrzywka lub trudności w oddychaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy zgłosić się do lekarza prowadzącego, farmaceuty, izby przyjęć najbliższego szpitala lub gdy działanie niepożądane wymaga pilnej interwencji natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Norvir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Norvir roztwór doustny po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Butelki z lekiem Norvir roztwór doustny należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać leku Norvir roztwór doustny w lodówce, w bardzo wysokiej lub bardzo niskiej temperaturze (np. w samochodzie w bardzo upalne lub zimne dni, albo w zamrażarce).

Ważne jest, aby przechowywać Norvir w oryginalnej butelce. Nie przelewać do innego pojemnika.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Norvir

- Substancją czynną leku jest rytonawir. Każdy ml leku Norvir zawiera 80 mg rytonawiru.
- Pozostałe składniki to: alkohol, woda oczyszczona, polioksyetylenowany olej rycynowy 35, glikol propylenowy, sodu sacharynian, bezwodny kwas cytrynowy, olejek miętowy, aromat kremu karmelowego i barwnik – żółcień pomarańczowa (E110).

Jak wygląda Norvir i co zawiera opakowanie

Norvir roztwór doustny jest dostępny w butelce koloru bursztynowego, o pojemności 90 ml.

Norvir roztwór doustny dostępny jest w dwóch wielkościach opakowań:

- 1 butelka 90 ml oraz jeden 7,5 ml dozownik w postaci strzykawki,
- opakowanie zbiorcze zawierające 5 butelek, w każdej po 90 ml roztworu doustnego (450 ml) oraz pięć 7,5 ml dozowników w postaci strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Norvir jest także dostępny w postaci tabletek powlekanych zawierających 100 mg rytonawiru i w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawierającego 100 mg rytonawiru.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wytwórca

Aesica Queenborough Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Norvir 100 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir
3. Jak stosować Norvir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Norvir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Norvir jest rytonawir. Norvir jest inhibitorem proteazy stosowanym w celu ograniczenia rozwoju zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Norvir jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciw HIV (lekami przeciwwretrowirusowymi) w celu ograniczenia rozwoju zakażenia HIV. Lekarz zdecyduje, z którymi z tych leków należy zastosować Norvir, aby osiągnąć u pacjenta najlepszy efekt.

Norvir stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz dorosłych zakażonych HIV, który wywołuje AIDS.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir

Kiedy nie stosować leku Norvir

- Jeśli pacjent ma uczulenie na rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- W przypadku ciężkiej choroby wątroby.
- W przypadku przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - astemizolu lub terfenadyny (powszechnie stosowane w leczeniu objawów alergii i mogą być dostępne bez recepty);
 - amiodaronu, beprydyli, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny (stosowanych w leczeniu niemiarowej pracy serca);
 - dihydroergotaminy, ergotaminy (stosowanych w migrenowych bólach głowy);
 - ergonowiny, metyloergonowiny (stosowanych w hamowaniu intensywnych krwotoków, które mogą wystąpić po porodzie lub poronieniu);
 - klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, triazolamu lub podawanego doustnie midazolamu (stosowanych w bezsenności i (lub) stanach lękowych);
 - klozapiny, pimozydu (stosowanych w leczeniu zaburzeń myślenia lub emocji);

- kwetiapiny (stosowanej w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- lurazydon (stosowany w leczeniu depresji);
- ranolazyna (stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [dławica]);
- petydyny, piroksykamu, propoksyfenu (leki przeciwbólowe);
- cyzaprydu (stosowanego w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- ryfabutyne (stosowanej w zapobieganiu niektórym zakażeniom i ich leczeniu)*;
- worykonazolu (stosowanego w leczeniu grzybic)*;
- symwastatyny, lowastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyny (stosowanej w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego);
- kwasu fusydowego (stosowanego w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- sylденаfile, jeśli u pacjenta występuje choroba płuc, zwana nadciśnieniem płucnym, powodująca trudności w oddychaniu. Pacjenci, u których ta choroba nie występuje, mogą stosować syldenafil w leczeniu impotencji (zaburzenia erekcji) pod kontrolą lekarza (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- awanafilu lub wardenafilu (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- kolchicyny (stosowana w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on hamować właściwe działanie leku Norvir. Dziurawiec zwyczajny jest często używany w preparatach ziołowych, które są dostępne bez recepty.

* Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent może stosować ryfabutyne i (lub) worykonazol z lekiem Norvir w dawce nasilającej działanie innych leków (mniejszej). Nie wolno stosować leku Norvir w pełnej dawce jednocześnie z tymi dwoma lekami.

Pacjent, który obecnie stosuje któryś z wymienionych powyżej leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest wskazana zmiana na inny lek na czas przyjmowania leku Norvir.

Należy również zapoznać się z listą leków w punkcie „Norvir a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, których stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Norvir należy omówić to z lekarzem.

Ważne informacje

- Jeśli Norvir stosuje się jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należy dokładnie przeczytać ulotki załączone do opakowań tych innych leków. Ulotki te mogą zawierać dodatkowe informacje o tym, kiedy nie stosować leku Norvir. W razie wątpliwości dotyczących leku Norvir (rytonawir) lub innych przepisanych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.
- Norvir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS.
- Osoby stosujące Norvir mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV lub z AIDS. Ważne jest zatem pozostawanie pod opieką lekarza prowadzącego podczas stosowania leku Norvir.
- Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent choruje lub chorował na:

- **Schorzenia wątroby** w przeszłości.
- **Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C** i jest obecnie leczony podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych mogą być konieczne dodatkowe badania krwi, aby ocenić czynność wątroby.
- **Hemofilię**, ponieważ informowano o nasileniu krwawień u pacjentów z hemofilią, przyjmujących tego rodzaju leki (inhibitory proteazy). Przyczyna nie jest znana. Może być konieczne zastosowanie dodatkowego leku, aby zwiększyć krzepliwość krwi (czynnik VIII) i opanować ewentualne krwawienie.
- **Zaburzenia erekcji**, ponieważ każdy z leków stosowanych w zaburzeniach erekcji może powodować niedociśnienie tętnicze i przedłużający się wzwód.
- **Cukrzycę**, ponieważ informowano o nasileniu się objawów cukrzycy lub jej wystąpieniu u niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy.
- **Choroby nerek**, ponieważ lekarz prowadzący może uznać za wskazane zweryfikowanie dawkowania innych leków przyjmowanych przez pacjenta (takich jak inhibitory proteazy).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli wystąpią:

- **Biegunka lub wymioty**, które nie ustępują (utrzymują się), ponieważ może to zmniejszyć skuteczność przyjmowanych leków.
- **Nudności, wymioty lub bóle brzucha**, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na dolegliwości ze strony trzustki (zapalenie trzustki). U niektórych pacjentów przyjmujących Norvir wystąpić mogą poważne dolegliwości ze strony trzustki. W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- **Objawy zakażenia** – należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), którzy rozpoczęli leczenie przeciw HIV wystąpić mogą objawy zakażeń, które przebyli w przeszłości, choć mogli o tym nie wiedzieć. Uważa się, że jest to spowodowane poprawą odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń.
Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabione siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie.
- **Sztywność stawów, dolegliwości bólowe** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ mogą to być objawy choroby powodującej zniszczenie tkanki kostnej (martwica kości). Choroba ta może się rozwinąć u niektórych pacjentów przyjmujących kilka leków przeciwretrowirusowych.
- **Bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku z leczeniem przeciwretrowirusowym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydowymi. W rzadkich przypadkach schorzenia mięśni były poważne (patrz punkt 4. **Możliwe działania niepożądane**).
- **Zawroty głowy o różnym nasileniu, omdlenia lub nieprawidłowe bicie serca**. U niektórych pacjentów stosujących lek Norvir mogą wystąpić zmiany w zapisie EKG. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wadę serca lub zaburzenia przewodzenia.
- W przypadku jakichkolwiek problemów ze zdrowiem, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku Norvir nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Norvir a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty. Są leki, których absolutnie nie wolno stosować jednocześnie z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”. Są inne leki, które można stosować jedynie wtedy, gdy zostaną zachowane pewne warunki, jak to opisano poniżej.

Poniższe ostrzeżenia dotyczą sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w pełnej dawce. Ostrzeżenia te mogą również dotyczyć sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w mniejszych dawkach jako środek nasilający działanie innych leków przeciwretrowirusowych.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ należy wtedy zachować szczególną ostrożność.

- **Syldenafil lub tadalafil** stosowane w impotencji (zaburzeniach erekcji).
Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) częstości stosowania tych leków, aby nie doszło do niedociśnienia tętniczego i przedłużającego się wzvodu. Nie należy stosować leku Norvir z sildenafilem, jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie płucne (patrz punkt 2).
Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir).
Jeśli pacjent z nadciśnieniem płucnym jest leczony tadalafil, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Kolchicina** (stosowana w dniu moczanowej), ponieważ Norvir może powodować zwiększenie stężenia tego leku we krwi. Nie wolno stosować leku Norvir z kolchiciną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz również punkt **Kiedy nie stosować leku Norvir**, powyżej).
- **Digoksyna** (lek stosowany w chorobach serca). Lekarz prowadzący może dobrać dawkę digoksyny i dokładnie obserwować pacjenta, który stosuje digoksynę i Norvir, aby uniknąć powikłań ze strony serca.
- **Hormonalne środki antykoncepcyjne** zawierające etynyloestradiol, ponieważ Norvir może zmniejszać skuteczność tych środków. W zamian zaleca się stosowanie prezerwatywy lub innej niż hormonalna metody zapobiegania ciąży. Podczas stosowania tego typu hormonalnych środków antykoncepcyjnych i leku Norvir można również zaobserwować nieregularne krwawienie z macicy.
- **Atorwastatyna lub rozuwastatyna** (stosowane gdy stężenie cholesterolu we krwi jest wysokie), ponieważ Norvir może zwiększać stężenie tych leków we krwi. Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego przed zastosowaniem któregośkolwiek z leków zmniejszających stężenie cholesterolu we krwi z lekiem Norvir (patrz również „**Kiedy nie stosować leku Norvir**” powyżej).
- **Leki steroidowe** (np. deksametazon, propionian flutykazonu, prednizolon, triamcynolon), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi, co może prowadzić do zespołu Cushinga (pojawienie się otyłości twarzy) i zmniejszenia wytwarzania kortyzolu (hormon). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku steroidowego lub dokładniej obserwować ewentualne objawy niepożądane.
- **Trazodon** (lek przeciwdepresyjny), ponieważ wystąpić mogą działania niepożądane, takie jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie, kiedy stosowany jest z lekiem Norvir.
- **Ryfampicyna i sakwinawir** (stosowane odpowiednio w leczeniu gruźlicy i HIV), ponieważ kiedy stosowane są z lekiem Norvir wystąpić może ciężkie uszkodzenie wątroby.
- **Bozentan, riocyguat** (stosowane w nadciśnieniu płucnym), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi.

Są leki, których stosowanie razem z lekiem Norvir może być niewskazane, ponieważ ich działanie nasila się lub zmniejsza, gdy zażywane są jednocześnie. W niektórych przypadkach lekarz prowadzący może zalecić wykonanie odpowiednich badań laboratoryjnych, zmienić dawkowanie lub wykonywać okresowe badania pacjenta. Dlatego należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich

przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, w tym o preparatach ziołowych. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli stosowane są:

- amfetamina lub pochodne amfetaminy;
- antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. afatynib, cerytynib, dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna);
- leki przeciwzakrzepowe (np. rywaroksaban, warfaryna);
- leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, fluoksetyna, imipramina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, sertralina, trazodon);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol);
- leki przeciwhistaminowe (np. loratadyna, feksofenadyna);
- leki przeciwretrowirusowe, w tym inhibitory proteazy HIV (amprenawir, atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (delawirdyna, efawirenz, newirapina) i inne (dydanozyna, marawirok, raltegrawir, zydowudyna);
- leki przeciwgruźlicze (bedakilina i delamanid);
- leki przeciwvirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (symeprewir);
- leki uspokajające, buspiron;
- leki na astmę, teofilina, salmeterol;
- atowakwon, lek stosowany w leczeniu pewnych rodzajów zapalenia płuc i malarii;
- buprenorfina, lek stosowany w leczeniu przewlekłego bólu;
- bupropion, lek stosowany, aby ułatwić rzucenie palenia;
- leki stosowane w padaczce (np. karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina, fenytoina);
- leki nasecowe (np. dyzopiramid, meksyletyna i antagoniści kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem i nifedypina);
- leki działające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus);
- morfina i leki o podobnych właściwościach stosowane w leczeniu silnego bólu (np. metadon, fentanyl);
- leki nasenne (np. alprazolam, zolpidem) oraz midazolam podawany we wstrzyknięciach;
- leki neuroleptyczne (np. haloperydol, rysperydon, tiorydazyna);
- kolchicina, stosowana w dnie moczanowej.

Są pewne leki, których w ogóle nie można stosować z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”.

Stosowanie leku Norvir z jedzeniem i piciem

Patrz punkt 3.

Ciąża i karmienie piersią

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjentka przypuszcza, że jest w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę.

Jest bardzo mało informacji na temat stosowania rytonawiru (substancja czynna leku Norvir) w okresie ciąży. Na ogół kobietom w ciąży podawano rytonawir po upływie pierwszych trzech miesięcy ciąży, w mniejszej dawce (dawka nasilająca) w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. Nie wydaje się, aby Norvir zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu do oczekiwanych w populacji ogólnej.

Nie wiadomo, czy Norvir przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Norvir może powodować zawroty głowy. W razie wystąpienia tych objawów niepożądanych nie należy prowadzić pojazdu lub obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować Norvir

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ten lek stosować codziennie, raz lub dwa razy na dobę z jedzeniem.

W przypadku stosowania dawek wynoszących dokładnie 100 mg lub ich wielokrotności (100, 200, 300, 400, 500 lub 600 mg) wysypać całą zawartość każdej saszetki na niewielką ilość pokarmu o półpłynnej konsystencji (mus jabłkowy lub budyń waniliowy) lub zmieszać z niewielką ilością płynu (woda, napój mleczny o smaku czekoladowym lub mieszanka dla niemowląt) i spożyć całą porcję.

W przypadku stosowania dawek mniejszych niż 100 mg lub dawek pośrednich między wielokrotnościami 100 mg, zawartość całej saszetki należy zmieszać z płynem i następnie podać przy użyciu dozownika w postaci strzykawki odpowiednią objętość w ml, jak to zalecił lekarz.

W przypadku podawania przez sondę do karmienia należy postępować zgodnie z instrukcjami podanymi w części „Jak odmierzyć właściwą dawkę leku Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zmieszanego z płynem?”. **Do przygotowania zawiesiny użyć wody** i podając lek postępować zgodnie z instrukcjami dołączonymi do sondy do karmienia.

Zalecane dawki leku Norvir:

- Jeśli Norvir jest stosowany w celu nasilenia działania innych leków przeciw HIV, typowa dawka dla dorosłych wynosi 1 lub 2 saszetki raz lub dwa razy na dobę. Bardziej szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania, w tym dawkowanie u dzieci, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do każdego opakowania leku przeciw HIV, z którym podawany jest Norvir.
- Jeśli lekarz przepisze pełną dawkę, dorośli mogą rozpocząć leczenie od przyjmowania dawki 3 saszetki rano i 3 saszetki 12 godzin później, stopniowo zwiększając dawkę przez okres do 14 dni do pełnej dawki 6 saszetek dwa razy na dobę. U dzieci (w wieku 2 do 12 lat) leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Lekarz prowadzący poinformuje, jaką dawkę stosować.

Aby zahamować rozwój zakażenia, Norvir należy przyjmować codziennie, bez względu na poprawę samopoczucia. Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Norvir zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. W okresie występowania biegunki, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o wykonaniu dodatkowych badań kontrolnych.

Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Norvir, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, należy się upewnić, czy mamy dość leku Norvir, aby wystarczyło go do następnej dostawy.

Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej pozostawia niesmak w ustach. Spożycie masła z orzeszków ziemnych, kremu czekoladowo-orzechowego do smarowania pieczywa lub syropu z czarnych porzeczek bezpośrednio po przyjęciu leku może ułatwić usunięcie niesmaku w ustach.

Przygotować jednorazowo tylko jedną dawkę wykorzystując odpowiednią liczbę saszetek. Mieszając proszek z jedzeniem lub płynem, należy pamiętać o przyjęciu całej dawki w ciągu 2 godzin. Nie mieszać leku Norvir z innymi płynami lub jedzeniem bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.

Jak odmierzyć właściwą dawkę leku Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zmieszanego z jedzeniem (pełna saszетка)?

Postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami:



Krok 1. Przed wymieszaniem dawki leku Norvir z jedzeniem, przygotować następujące rzeczy (patrz rycina 1).

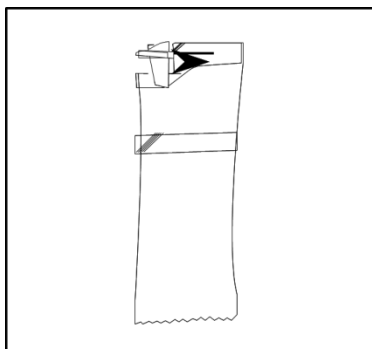
Krok 2. Sprawdzić w receptcie, ile saszetek należy użyć lub skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Rycina 1



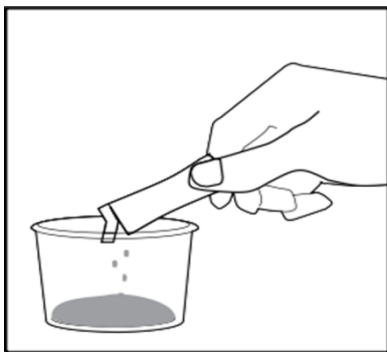
Krok 3. Przełożyć do pojemnika niewielką porcję jedzenia o półpłynnej konsystencji (mus jabłkowy lub budyn waniliowy) (patrz rycina 2).

Rycina 2



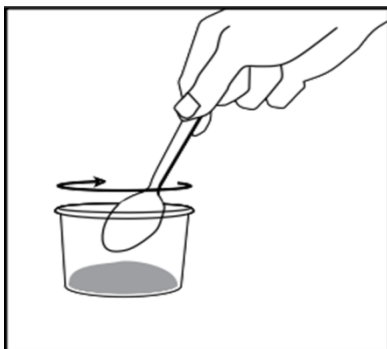
Krok 4. Otworzyć saszetkę (patrz rycina 3).

Rycina 3



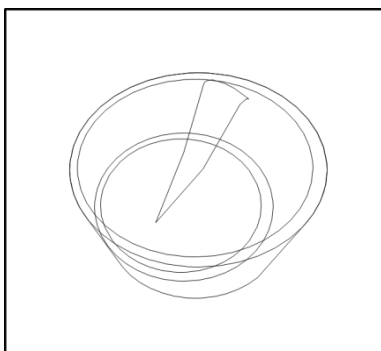
Rycina 4

Krok 5. Wysypać CAŁĄ zawartość saszetki na jedzenie (patrz rycina 4).



Rycina 5

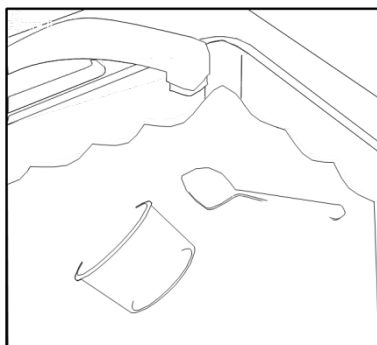
Krok 6. Dokładnie wymieszać (patrz rycina 5).



Rycina 6

Krok 7. Podać pacjentowi do spożycia.

Krok 8. Należy spożyć CAŁĄ porcję (patrz rycina 6). Jeśli w pojemniku pozostanie **resztką proszku**, należy dodać więcej łyżeczek jedzenia i podać pacjentowi. *Spożyć w ciągu 2 godzin.*

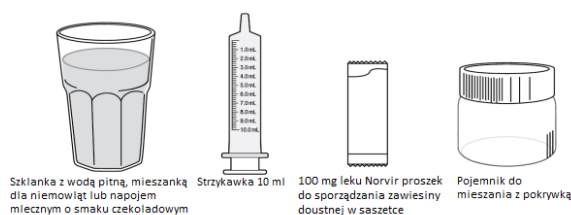


Rycina 7

Krok 9. Wyrzucić pustą saszetkę do śmieci. Umyć i osuszyć powierzchnię, na której przygotowywano dawkę leku. Natychmiast umyć łyżkę i pojemnik ciepłą wodą i płynem do mycia naczyń (patrz rycina 7). Opłukać i pozostawić do wyschnięcia.

Jak odmierzyć właściwą dawkę leku Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zmieszanego z płynem?

Postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami:

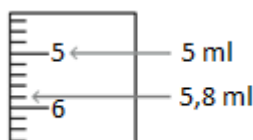


Rycina 1

Co jest potrzebne?

Przed wymieszaniem dawki leku Norvir z płynem, przygotować rzeczy pokazane na rycinie 1.

Do przygotowania każdej dawki potrzebna może być więcej niż 1 saszetka. Sprawdzić informację o dawkowaniu na pudełku tekturowym lub w razie wątpliwości skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 saszetka, powtórzyć wszystkie kroki, przygotowując zawiesinę z każdej saszetki.



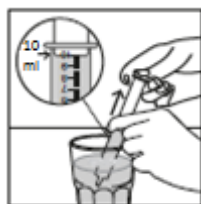
Użycie dozownika w postaci strzykawki

Odczytywanie podziałki

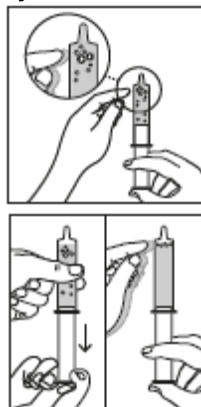
- Każdy mililitr (ml) zaznaczony jest jako cyfra przy dłuższej kresce.
- Każde 0,2 ml zaznaczone jest jako krótsza kreska między cyframi.

Sprawdzenie strzykawki przed każdym użyciem
Konieczne będzie użycie nowej strzykawki, jeśli:

- nie można oczyścić strzykawki
- nie można odczytać podziałki
- nie można przesunąć tłoka
- strzykawka jest uszkodzona lub przecieka.



Rycina 2



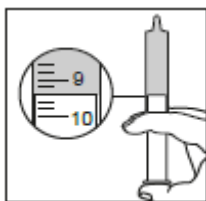
Rycina 3

Krok 1. Napelnianie strzykawki

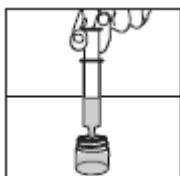
- Wepchnąć cały tłok do strzykawki.
- Umieścić końcówkę strzykawki w płynie.
- Powoli odciągać tłok do oznaczenia 10 ml na strzykawce (patrz rycina 2).

Krok 2. Usuwanie pęcherzyków powietrza ze strzykawki

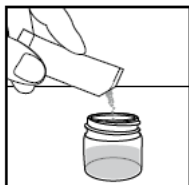
- Trzymać strzykawkę końcówką do góry.
- Ostukać strzykawkę palcami drugiej ręki. Spowoduje to przemieszczenie się pęcherzyków powietrza do końcówki strzykawki.
- Odciągnąć tłok strzykawki do dołu. Uważać, aby nie wysunąć tłoka.
- Ponownie ostukać strzykawkę. Pomoże to w rozbiciu pęcherzyków powietrza i spowoduje przemieszczenie się wszystkich pęcherzyków do końcówki strzykawki (patrz rycina 3).



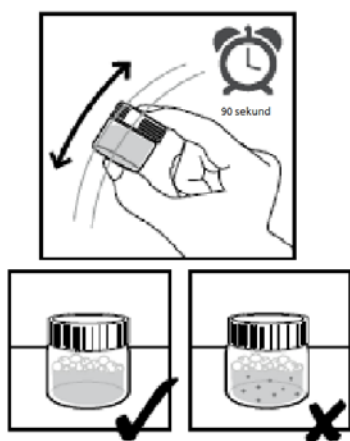
Rycina 4



Rycina 5



Rycina 6



Rycina 7

Krok 3. Odmierzanie płynu

- Trzymać strzykawkę pionowo końcówką do góry.
- Powoli przesuwając tłok do góry do momentu, aż górna część tłoka znajdzie się przy oznaczeniu 9,4 ml – pozwoli to na usunięcie pęcherzyków powietrza ze strzykawki (patrz rycina 4).

Krok 4. Opróżnianie strzykawki

- Powoli naciskać na tłok, aby przenieść płyn ze strzykawki do pojemnika do mieszania (patrz rycina 5).

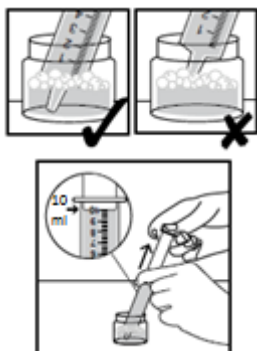
Krok 5. Wsypywanie proszku do pojemnika

- Otworzyć saszetkę.
- Wysypać cały proszek do pojemnika do mieszania.
- Sprawdzić, czy saszetka została opróżniona.

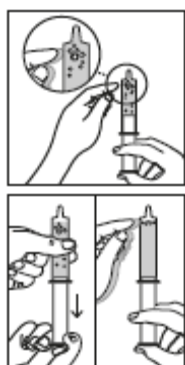
Uważać, aby proszek nie rozsypał się poza pojemnik do mieszania (patrz rycina 6).

Krok 6. Zmieszać proszek i płyn

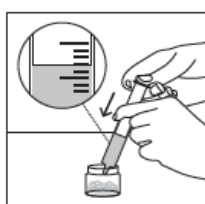
- Mocno przykręcić pokrywkę i energicznie wstrząsać pojemnikiem do mieszania przez co najmniej 90 sekund aż do zniknięcia wszystkich grudek.
- Sprawdzić, czy nie pozostały jakieś grudki proszku. Jeśli grudki są nadal widoczne, kontynuować wstrząsanie, aż do ich zniknięcia.
- Płyn może być mętny – to prawidłowe.
- Odstawić płyn na 10 minut i większość pęcherzyków powietrza zniknie.
- Na powierzchni płynu mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza – to również jest prawidłowe (patrz rycina 7).



Rycina 8



Rycina 9



Rycina 10

Krok 7. Napelnianie strzykawki

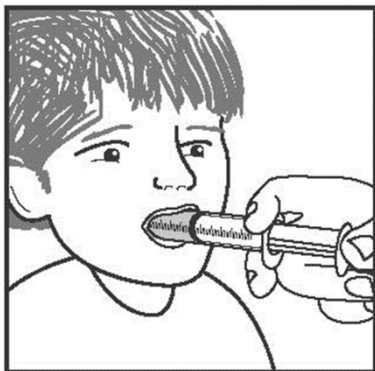
- Wepchnąć cały tłok do strzykawki.
- Umieścić końcówkę strzykawki na dnie pojemnika do mieszania.
- Powoli odciągać tłok do oznaczenia 10 ml – starać się, aby nie wciągnąć pęcherzyków powietrza do strzykawki (patrz rycina 8).

Krok 8. Usuwanie pęcherzyków powietrza

- Trzymać strzykawkę pionowo, końcówką do góry.
- Ostukać strzykawkę palcami drugiej ręki. Spowoduje to przemieszczenie się pęcherzyków powietrza do końcówki strzykawki.
- Odciągnąć tłok strzykawki do dołu. Uważać, aby nie wysunąć tłoka ze strzykawki.
- Ponownie ostukać strzykawkę. Pomoże to w rozbiciu pęcherzyków powietrza i zapewni przemieszczenie się wszystkich pęcherzyków do końcówki strzykawki (patrz rycina 9).
- Powoli przesuwając tłok aż do pojawienia się niewielkiej ilości płynu na końcówce strzykawki.
- W razie pojawienia się dużych pęcherzyków powietrza, usunąć płyn ze strzykawki do pojemnika do mieszania i ponownie rozpocząć przygotowania od kroku 7.

Krok 9. Odmierzanie dawki

- Sprawdzić informację o dawkowaniu na pudełku tekturowym, aby ustalić dawkę w ml. W razie wątpliwości skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Wsunąć końcówkę strzykawki do pojemnika do mieszania i powoli przesunąć tłok do właściwego dla dawki oznaczenia w ml (patrz rycina 10).
- Jeśli pobrana zostanie za duża ilość płynu, ponownie rozpocząć przygotowania od kroku 7. Uważać, aby nie rozlać płynu poza pojemnik do mieszania.



Rycina 11

Krok 10. Podawanie leku pacjentowi

- a. Umieścić końcówkę strzykawki na wewnętrznej stronie policzka pacjenta.
- b. Powoli przesuwając tłok, aby podać całą dawkę (patrz rycina 11).
- c. Podać pacjentowi całą dawkę w ciągu 2 godzin od otwarcia saszetki.

Krok 11. (jeśli to konieczne)

Jeśli potrzebne jest użycie więcej niż jednej saszetki, powtórzyć proces od początku.

Krok 12. Po zakończeniu

- a. Umieścić opróżnioną saszetkę i ewentualne resztki leku z pojemnika do mieszania w worku na śmieci.
- b. Wyjąć tłok ze strzykawki.
- c. Umyć ręcznie strzykawkę, tłok i pojemnik do mieszania w ciepłej wodzie i płynie do mycia naczyń. Wypłukać w wodzie i pozostawić do wyschnięcia. Nie myć w zmywarce.
- d. Umyć i osuszyć powierzchnię, na której mieszano lek.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Norvir

Jeśli pacjent przyjmie za dużą dawkę leku Norvir wystąpić może uczucie drętwienia lub mrowienia. Jeśli okaże się, że pacjent przyjął więcej leku niż zalecano, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala.

Pominięcie zażycia leku Norvir

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Norvir

Nie należy zaprzestawać stosowania leku Norvir bez zasięgnięcia porady lekarza prowadzącego, nawet jeśli nastąpi poprawa samopoczucia. Stosowanie leku Norvir zgodnie z zaleceniami daje największą szansę na opóźnienie wystąpienia oporności na leki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, Norvir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Norvir, gdy stosowany jest z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, zależą również od tych innych leków. Należy zatem dokładnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania każdego z tych innych leków przeciwretrowirusowych.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- bóle w górnej lub w dolnej części brzucha
- wymioty
- biegunka (może być ciężka)
- nudności
- zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
- ból głowy
- zawroty głowy
- ból gardła
- kaszel
- zaburzenia żołądkowe lub niestrawność
- uczucie mrowienia lub drętwienia dłoni, stóp lub wokół warg i jamy ustnej
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- nieprzyjemny smak w ustach
- uszkodzenie nerwów, mogące powodować osłabienie i ból
- świąd
- wysypka
- ból stawów i ból pleców

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne (mogą być zaczerwienione, uniesione ponad powierzchnię otaczającej skóry, swędzące), ciężki obrzęk skóry i innych tkanek
- bezsenność
- niepokój
- zwiększenie stężenia cholesterolu
- zwiększenie stężenia triglicerydów
- dna moczanowa
- krwawienie z żołądka
- zapalenie wątroby i zażółcenie skóry lub białkówek oczu
- zwiększenie oddawania moczu
- osłabienie czynności nerek
- drgawki (napady padaczkowe)
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- uczucie pragnienia (odwodnienie)
- nieprawidłowo obfite miesiączki
- wzdęcie z oddawaniem gazów
- brak łaknienia
- owrzodzenie jamy ustnej
- bóle mięśni, tkliwość na ból lub osłabienie
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- wyniki badań laboratoryjnych: zmiany wyników badania krwi (takich jak wyniki badań biochemicznych krwi i morfologia krwi)
- splątanie
- trudności z koncentracją uwagi
- omdlenie
- niewyraźne widzenie
- obrzęk dłoni i stóp
- wysokie ciśnienie krwi
- niskie ciśnienie krwi oraz uczucie zagrażającego omdlenia podczas wstawania z pozycji leżącej
- uczucie zimna w dłoniach i stopach
- trądzik

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- zawał serca
- cukrzyca
- niewydolność nerek

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne, w tym pęcherze (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- poważne reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)
- duże stężenia cukru we krwi

W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów lub bólów brzucha należy poinformować o tym lekarza prowadzącego, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na zapalenie trzustki. Należy również powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność stawów, dolegliwości bólowe (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości. Patrz również punkt 2. **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir.**

U pacjentów z hemofilią typu A i B informowano o nasileniu krwawień podczas stosowania tego leku lub innego inhibitora proteazy. Gdyby to nastąpiło, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

U pacjentów leczonych lekiem Norvir informowano o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby, zapaleniu wątroby i rzadko żółtacze. Niektóre z tych osób chorowały na inne choroby lub przyjmowały inne leki. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub zapaleniem wątroby może nastąpić pogorszenie tej choroby.

Informowano też o bólach, tklivości i osłabieniu mięśni, zwłaszcza w przypadkach skojarzonego stosowania leków obniżających poziom cholesterolu z lekami przeciwretrowirusowymi, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach były to poważne choroby mięśni (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego lub ciągłego bólu, tklivości, osłabienia lub kurczów mięśni, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego lub izby przyjęć najbliższego szpitala.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na reakcję alergiczną po przyjęciu leku Norvir takich, jak wysypka, pokrzywka lub trudności w oddychaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy zgłosić się do lekarza prowadzącego, farmaceuty, izby przyjęć najbliższego szpitala lub gdy działanie niepożądane wymaga pilnej interwencji natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Norvir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej po upływie terminu ważności zamieszczonego na saszetce i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Norvir

- Substancją czynną leku jest rytonawir. Każda saszetka leku Norvir zawiera 100 mg rytonawiru.
- Pozostałe składniki to: kopowidon, laurynian sorbitanu, krzemionka koloidalna bezwodna.

Jak wygląda Norvir i co zawiera opakowanie

Norvir proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny w pojedynczych saszetkach zawierających 100 mg rytonawiru każda. W pudełku tekturowym znajduje się 30 saszetek oraz 1 pojemnik do mieszania i 2 dozowniki w postaci strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Norvir jest także dostępny w postaci roztworu doustnego zawierającego 80 mg/ml rytonawiru i w postaci tabletek powlekanych zawierających 100 mg rytonawiru.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wytwórca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦARMAKEUTIKH A.E.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Norvir 100 mg tabletki powlekane rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir
3. Jak stosować Norvir
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Norvir
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Norvir i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Norvir jest rytonawir. Norvir jest inhibitorem proteazy stosowanym w celu ograniczenia rozwoju zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Norvir jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciw HIV (lekami przeciwretrowirusowymi) w celu ograniczenia rozwoju zakażenia HIV. Lekarz zadecyduje, z którymi z tych leków należy zastosować Norvir, aby osiągnąć u pacjenta najlepszy efekt.

Norvir stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz dorosłych zakażonych HIV, który wywołuje AIDS.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir

Kiedy nie stosować leku Norvir

- Jeśli pacjent ma uczulenie na rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- W przypadku ciężkiej choroby wątroby.
- W przypadku przyjmowania jednego z wymienionych poniżej leków:
 - astemizolu lub terfenadyny (powszechnie stosowane w leczeniu objawów alergii i mogą być dostępne bez recepty);
 - amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, enkainidu, flekainidu, propafenonu, chinidyny (stosowanych w leczeniu niemiarowej pracy serca);
 - dihydroergotaminy, ergotaminy (stosowanych w migrenowych bólach głowy);
 - ergonowiny, metyloergonowiny (stosowanych w hamowaniu intensywnych krwotoków, które mogą wystąpić po porodzie lub poronieniu);
 - klorazepatu, diazepam, estazolamu, flurazepamu, triazolamu lub podawanego doustnie midazolamu (stosowane w bezsenności i (lub) stanach lękowych);
 - klozapiny, pimozydu (stosowanych w leczeniu zaburzeń myślenia lub emocji);
 - lurazydon (stosowany w leczeniu depresji);
 - ranolazyna (stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [dławica]);

- kwetiapiny (stosowanej w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- petydyny, piroksykamu, propoksyfenu (leki przeciwbólowe);
- cyzaprydu (stosowanego w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- ryfabutyne (stosowanej w zapobieganiu niektórym zakażeniom i ich leczeniu)*;
- worykonazolu (stosowanego w leczeniu grzybic)*;
- symwastatyny, lowastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyny (stosowanej w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego);
- kwasu fusydowego (stosowanego w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- syldenafilu, jeśli u pacjenta występuje choroba płuc, zwana nadciśnieniem płucnym, powodująca trudności w oddychaniu. Pacjenci, u których ta choroba nie występuje mogą stosować sildenafil w leczeniu impotencji (zaburzenia erekcji) pod kontrolą lekarza (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- awanafilu lub wardenafilu (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- kolchicyny (stosowana w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt **Norvir a inne leki**);
- preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on hamować właściwe działanie leku Norvir. Dziurawiec zwyczajny jest często używany w preparatach ziołowych, które są dostępne bez recepty.

* Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent może stosować ryfabutyne i (lub) worykonazol z lekiem Norvir w dawce nasilającej działanie innych leków (mniejszej). Nie wolno stosować leku Norvir w pełnej dawce jednocześnie z tymi dwoma lekami.

Pacjent, który obecnie stosuje któryś z wymienionych powyżej leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest wskazana zmiana na inny lek na czas przyjmowania leku Norvir.

Należy również zapoznać się z listą leków w punkcie „Norvir a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, których stosowanie wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Norvir należy omówić to z lekarzem.

Ważne informacje

- Jeśli Norvir stosuje się jednocześnie z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, należy dokładnie przeczytać ulotki załączone do opakowań tych innych leków. Ulotki te mogą zawierać dodatkowe informacje o tym, kiedy nie stosować leku Norvir. W razie wątpliwości dotyczących leku Norvir (rytonawir) lub innych przepisanych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.
- Norvir nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS.
- Osoby stosujące Norvir mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV lub z AIDS. Ważne jest zatem pozostawanie pod opieką lekarza prowadzącego podczas stosowania leku Norvir.
- Pacjent nadal może przenosić HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent choruje lub chorował na:

- **Schorzenia wątroby** w przeszłości.
- **Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C** i jest obecnie leczony podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony wątroby. U pacjentów tych mogą być konieczne dodatkowe badania krwi, aby ocenić czynność wątroby.

- **Hemofilię**, ponieważ informowano o nasileniu krwawień u pacjentów z hemofilią, przyjmujących tego rodzaju leki (inhibitory proteazy). Przyczyna nie jest znana. Może być konieczne zastosowanie dodatkowego leku, aby zwiększyć krzepliwość krwi (czynnik VIII) i opanować ewentualne krwawienie.
- **Zaburzenia erekcji**, ponieważ każdy z leków stosowanych w zaburzeniach erekcji może powodować niedociśnienie tętnicze i przedłużający się wzwód.
- **Cukrzycę**, ponieważ informowano o nasileniu się objawów cukrzycy lub jej wystąpieniu u niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory proteazy.
- **Choroby nerek**, ponieważ lekarz prowadzący może uznać za wskazane zweryfikowanie dawkowania innych leków przyjmowanych przez pacjenta (takich jak inhibitory proteazy).

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli wystąpią:

- **Biegunka lub wymioty**, które nie ustępują (utrzymują się), ponieważ może to zmniejszyć skuteczność przyjmowanych leków.
- **Nudności, wymioty lub bóle brzucha**, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na dolegliwości ze strony trzustki (zapalenie trzustki). U niektórych pacjentów przyjmujących Norvir wystąpić mogą poważne dolegliwości ze strony trzustki. W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- **Objawy zakażenia** – należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. U niektórych pacjentów z zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), którzy rozpoczęli leczenie przeciw HIV wystąpić mogą objawy zakażeń, które przebyli w przeszłości, choć mogli o tym nie wiedzieć. Uważa się, że jest to spowodowane poprawą odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń.
Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabione siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie.
- **Sztywność stawów, dolegliwości bólowe** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza prowadzącego, ponieważ mogą to być objawy choroby powodującej zniszczenie tkanki kostnej (martwica kości). Choroba ta może się rozwinąć u niektórych pacjentów przyjmujących kilka leków przeciwretrowirusowych.
- **Bóle, tkliwość lub osłabienie mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku z leczeniem przeciwretrowirusowym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydowymi. W rzadkich przypadkach schorzenia mięśni były poważne (patrz punkt 4. **Możliwe działania niepożądane**).
- **Zawroty głowy o różnym nasileniu, omdlenia lub nieprawidłowe bicie serca**. U niektórych pacjentów stosujących lek Norvir mogą wystąpić zmiany w zapisie EKG. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wadę serca lub zaburzenia przewodzenia.
- W przypadku jakichkolwiek problemów ze zdrowiem, należy skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Leku Norvir nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Norvir a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty. Są leki, których absolutnie nie wolno stosować jednocześnie z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”. Są inne leki, które można stosować jedynie wtedy, gdy zostaną zachowane pewne warunki, jak to opisano poniżej.

Poniższe ostrzeżenia dotyczą sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w pełnej dawce. Ostrzeżenia te mogą również dotyczyć sytuacji, gdy Norvir stosowany jest w mniejszych dawkach jako środek nasilający działanie innych leków przeciwretrowirusowych.

Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ należy wtedy zachować szczególną ostrożność.

- Sildenafil lub tadalafil** stosowane w impotencji (zaburzeniach erekcji). Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) częstości stosowania tych leków, aby nie doszło do niedociśnienia tętniczego i przedłużającego się wzwodu. Nie należy stosować leku Norvir z sildenafilem, jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie płucne (patrz punkt 2. **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir**). Jeśli pacjent z nadciśnieniem płucnym jest leczony tadalafil, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Kolchicyna** (stosowana w dniu moczanowej), ponieważ Norvir może powodować zwiększenie stężenia tego leku we krwi. Nie wolno stosować leku Norvir z kolchicyną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz również punkt **Kiedy nie stosować leku Norvir**, powyżej).
 - **Digoksyna** (lek stosowany w chorobach serca). Lekarz prowadzący może dobrać dawkę digoksyny i dokładnie obserwować pacjenta, który stosuje digoksynę i Norvir, aby uniknąć powikłań ze strony serca.
 - **Hormonalne środki antykoncepcyjne** zawierające etynyloestradiol, ponieważ Norvir może zmniejszać skuteczność tych środków. W zamian zaleca się stosowanie prezerwatywy lub innej niż hormonalna metody zapobiegania ciąży. Podczas stosowania tego typu hormonalnych środków antykoncepcyjnych i leku Norvir można również zaobserwować nieregularne krwawienie z macicy.
 - **Atorwastatyna lub rozuwastatyna** (stosowane gdy stężenie cholesterolu we krwi jest wysokie), ponieważ Norvir może zwiększać stężenie tych leków we krwi. Należy zasięgnąć porady lekarza prowadzącego przed zastosowaniem któregośkolwiek z leków zmniejszających stężenie cholesterolu we krwi z lekiem Norvir (patrz również „**Kiedy nie stosować leku Norvir**” powyżej).
 - **Leki steroidowe** (np. deksametazon, propionian flutykazonu, prednizolon, triamcynolon), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi, co może prowadzić do zespołu Cushinga (pojawienie się otyłości twarzy) i zmniejszenia wytwarzania kortyzolu (hormon). Lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę leku steroidowego lub dokładniej obserwować ewentualne objawy niepożądane.
 - **Trazodon** (lek przeciwdepresyjny), ponieważ wystąpić mogą działania niepożądane, takie jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie, kiedy stosowany jest z lekiem Norvir.
 - **Ryfampicyna i sakwinawir** (stosowane odpowiednio w leczeniu gruźlicy i HIV), ponieważ kiedy stosowane są z lekiem Norvir wystąpić może ciężkie uszkodzenie wątroby.
 - **Bozentan, riociguat** (stosowane w nadciśnieniu płucnym), ponieważ Norvir może zwiększać stężenia tych leków we krwi.

Są leki, których stosowanie razem z lekiem Norvir może być niewskazane, ponieważ ich działanie nasila się lub zmniejsza, gdy zażywane są jednocześnie. W niektórych przypadkach lekarz prowadzący może zalecić wykonanie odpowiednich badań laboratoryjnych, zmienić dawkowanie lub wykonywać okresowe badania pacjenta. Dlatego należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, w tym o preparatach ziołowych. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli stosowane są:

- amfetamina lub pochodne amfetaminy;
- antybiotyki (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. afatynib, cerytynib, dazatynib, nilotynib, winkrystyna, winblastyna);
- leki przeciwzakrzepowe (np. rywaroksaban, worapaksar, warfaryna);

- leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, fluoksetyna, imipramina, nefazodon, nortryptylina, paroksetyna, sertralina, trazodon);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol);
- leki przeciwhistaminowe (np. loratadyna, feksofenadyna);
- leki przeciwretrowirusowe, w tym inhibitory proteazy HIV (amprenawir, atazanawir, darunawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (delawirdyna, efawirenz, newirapina) i inne (dydanozyna, marawirok, raltegrawir, zydowudyna);
- leki przeciwgruźlicze (bedakilina i delamanid);
- leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (symeprewir);
- leki uspokajające, buspiron;
- leki na astmę, teofilina, salmeterol;
- atowakwon, lek stosowany w leczeniu pewnych rodzajów zapalenia płuc i malarii;
- buprenorfina, lek stosowany w leczeniu przewlekłego bólu;
- bupropion, lek stosowany, aby ułatwić rzucenie palenia;
- leki stosowane w padaczce (np. karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina, fenytoina);
- leki nasercowe (np. dyzopiramid, meksyletyna i antagoniści kanału wapniowego, takie jak amlodypina, diltiazem i nifedypina);
- leki działające na układ odpornościowy (np. cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus);
- morfina i leki o podobnych właściwościach stosowane w leczeniu silnego bólu (np. metadon, fentanyl);
- leki nasenne (np. alprazolam, zolpidem) oraz midazolam podawany we wstrzyknięciach;
- leki neuroleptyczne (np. haloperydol, rysperydon, tiorydazyna);
- kolchicina, stosowana w dnie moczanowej.

Są pewne leki, których w ogóle nie można stosować z lekiem Norvir. Zostały one wymienione wcześniej w punkcie 2, w części zatytułowanej „Kiedy nie stosować leku Norvir”.

Stosowanie leku Norvir z jedzeniem i piciem

Norvir tabletki należy przyjmować z jedzeniem.

Ciąża i karmienie piersią

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjentka przypuszcza, że jest w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę.

Jest bardzo mało informacji na temat stosowania rytonawiru (substancja czynna leku Norvir) w okresie ciąży. Na ogół kobietom w ciąży podawano rytonawir po upływie pierwszych trzech miesięcy ciąży, w mniejszej dawce (dawka nasilająca) w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy. Nie wydaje się, aby Norvir zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu do oczekiwanych w populacji ogólnej.

Nie wiadomo, czy Norvir przenika do mleka kobiecego. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Norvir może powodować zawroty głowy. W razie wystąpienia tych objawów niepożądanych nie należy prowadzić pojazdu lub obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować Norvir

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Ten lek stosować codziennie, raz lub dwa razy na dobę z jedzeniem.

Ważne jest, aby tabletki leku Norvir połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani kruszyć.

Zalecane dawki leku Norvir:

- Jeśli Norvir jest stosowany w celu nasilenia działania niektórych innych leków przeciw HIV, typowa dawka u dorosłych wynosi 1 do 2 tabletek raz lub dwa razy na dobę. Bardziej szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania, w tym dawkowanie u dzieci, patrz ulotka dla pacjenta dołączona do każdego opakowania leku przeciw HIV, z którym podawany jest Norvir.
- Jeśli lekarz przepisze pełną dawkę, dorośli mogą rozpocząć leczenie od przyjmowania dawki 3 tabletki rano i 3 tabletki 12 godzin później, stopniowo zwiększając dawkę przez okres do 14 dni do pełnej dawki 6 tabletek dwa razy na dobę (dawka dobową - 1 200 mg). U dzieci (2 do 12 lat) leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Lekarz prowadzący poinformuje, jaką dawkę stosować.

Aby zahamować rozwój zakażenia, Norvir należy przyjmować codziennie, bez względu na poprawę stanu zdrowia. Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Norvir zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego. W okresie występowania biegunki, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o wykonaniu dodatkowych badań kontrolnych.

Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Norvir, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, należy się upewnić, czy mamy dość leku Norvir, aby wystarczyć go do następnej dostawy.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Norvir

Jeśli pacjent przyjmie za dużą dawkę leku Norvir wystąpić może uczucie drętwienia lub mrowienia. Jeśli okaże się, że pacjent przyjął więcej leku niż zalecano, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala.

Pominięcie zażycia leku Norvir

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Norvir

Nie należy zaprzestawać stosowania leku Norvir bez zasięgnięcia porady lekarza prowadzącego, nawet jeśli nastąpi poprawa samopoczucia. Stosowanie leku Norvir zgodnie z zaleceniami daje największą szansę na opóźnienie wystąpienia oporności na leki.

4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, Norvir może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane leku Norvir, gdy stosowany jest z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, zależą również od tych innych leków. Należy zatem dokładnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania każdego z tych innych leków przeciwretrowirusowych.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- bóle w górnej lub w dolnej części brzucha
- wymioty
- biegunka (może być ciężka)
- nudności
- zaczerwienienie skóry twarzy lub innych części ciała, uczucie gorąca
- ból głowy
- zawroty głowy
- ból gardła
- kaszel
- zaburzenia żołądkowe lub niestrawność
- uczucie mrowienia lub drętwienia dłoni, stóp lub wokół warg i jamy ustnej
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- nieprzyjemny smak w ustach
- uszkodzenie nerwów, mogące powodować osłabienie i ból
- świąd
- wysypka
- ból stawów i ból pleców

Często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne (mogą być zaczerwienione, uniesione ponad powierzchnię otaczającej skóry, swędzące), ciężki obrzęk skóry i innych tkanek
- bezsenność
- niepokój
- zwiększenie stężenia cholesterolu
- zwiększenie stężenia trójglicerydów
- dna moczanowa
- krwawienie z żołądka
- zapalenie wątroby i zażółcenie skóry lub białkówki oczu
- zwiększenie oddawania moczu
- osłabienie czynności nerek
- drgawki (napady padaczkowe)
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- uczucie pragnienia (odwodnienie)
- nieprawidłowo obfite miesiączki
- wzdęcie z oddawaniem gazów
- brak łaknienia
- owrzodzenie jamy ustnej
- bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- wyniki badań laboratoryjnych: zmiany wyników badania krwi (takich jak wyniki badań biochemicznych krwi i morfologia krwi)
- splątanie
- trudności z koncentracją uwagi
- omdlenie
- niewyraźne widzenie
- obrzęk dłoni i stóp
- wysokie ciśnienie krwi
- niskie ciśnienie krwi oraz uczucie zagrażającego omdlenia podczas wstawania z pozycji leżącej
- uczucie zimna w dłoniach i stopach
- trądzik

Niezbyt często: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- zawał serca
- niewydolność nerek
- cukrzyca

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
- poważne reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)
- duże stężenia cukru we krwi

W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów lub bólów brzucha należy poinformować o tym lekarza prowadzącego, ponieważ takie objawy mogą wskazywać na zapalenie trzustki. Należy również powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi sztywność stawów, dolegliwości bólowe (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości. Patrz również punkt 2. **Informacje ważne dla pacjenta dorosłego lub dziecka przed zastosowaniem leku Norvir.**

U pacjentów z hemofilią typu A i B informowano o nasileniu krwawień podczas stosowania tego leku lub innego inhibitora proteazy. Gdyby to nastąpiło, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza prowadzącego.

U pacjentów leczonych lekiem Norvir informowano o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby, zapaleniu wątroby i rzadko żółtacze. Niektóre z tych osób chorowały na inne choroby lub przyjmowały inne leki. U pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby lub zapaleniem wątroby może nastąpić pogorszenie tej choroby.

Informowano też o bólach, tklivości i osłabieniu mięśni, zwłaszcza w przypadkach skojarzonego stosowania leków obniżających poziom cholesterolu z lekami przeciwretrowirusowymi, w tym inhibitorami proteazy i analogami nukleozydów. W rzadkich przypadkach były to poważne choroby mięśni (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego lub ciągłego bólu, tklivości, osłabienia lub kurczów mięśni, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego lub izby przyjęć najbliższego szpitala.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na reakcję alergiczną po przyjęciu leku Norvir takich, jak wysypka, pokrzywka lub trudności w oddychaniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane niewymienione w ulotce, należy zgłosić się do lekarza prowadzącego, farmaceuty, izby przyjęć najbliższego szpitala lub gdy działanie niepożądane wymaga pilnej interwencji natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Norvir

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Norvir

- Substancją czynną jest rytonawir. Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg rytonawiru.
- Pozostałe składniki tabletki to: kopowidon, sorbitanu laurynian, wapnia wodorofosforan bezwodny, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu stearylofumarat.
- Składniki otoczki: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogole, hydroksypropyloceluloza, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, polisorbata 80.

Jak wygląda Norvir i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Norvir są barwy białej, z wytłoczonym [logo Abbott] i "NK".

Norvir tabletki powlekane dostępny jest w opakowaniach trzech wielkości:

- 1 butelka z 30 tabletkami,
- 1 butelka z 60 tabletkami,
- opakowanie zbiorcze: 3 butelki po 30 tabletek powlekanych (90 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Norvir jest także dostępny w postaci roztworu doustnego zawierającego 80 mg/ml rytonawiru i w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawierającego 100 mg rytonawiru.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wytwórca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.