

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

### Excipient à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 87,75 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé biconvexe à bord biseauté, jaune en forme de gélule d'environ 19,1 mm x 10,2 mm, gravé « M163 » sur une face et sans gravure sur l'autre face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Le ritonavir est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ritonavir Mylan doit être administré par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

##### *Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique*

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'autre inhibiteur de protéase doit être consulté.

L'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 suivants avec le ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique a été approuvée aux doses mentionnées ci-dessous.

##### *Adultes*

Amprénavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.

Atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour.

Fosamprenavir 700 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.

Lopinavir associé à ritonavir (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg ou 800 mg/200 mg).

Saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités avec des antirétroviraux (ARV).

Chez les patients naïfs d'ARV, initiation du traitement par saquinavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis saquinavir 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.

Tipranavir 500 mg deux fois par jour avec ritonavir 200 mg deux fois par jour. Tipranavir avec ritonavir ne doit pas être utilisé chez les patients naïfs de traitement.

Darunavir 600 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour chez les patients pré-traités avec des ARV. Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour peut être utilisé chez certains patients pré-traités avec des ARV. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir pour plus d'informations sur l'utilisation en une fois par jour chez les patients pré-traités avec des ARV.

Darunavir 800 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour chez les patients naïfs d'ARV.

#### *Enfants et adolescents*

Le ritonavir est recommandé chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Pour des recommandations posologiques complémentaires, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres inhibiteurs de protéase approuvés pour une co-administration avec le ritonavir.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Le ritonavir étant métabolisé essentiellement par le foie, il doit être utilisé avec prudence comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale, en fonction de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est co-administré. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients insuffisants rénaux est improbable.

Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'inhibiteur de protéase co-administré avec le ritonavir pour les informations spécifiques relatives à la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

##### *Insuffisance hépatique*

Le ritonavir ne doit pas être administré comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients ayant une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.3). En l'absence d'études pharmacocinétiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère stable (classe C de Child-Pugh) sans décompensation, il est recommandé d'être prudent lorsque le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique, du fait de la possible augmentation des concentrations de l'IP co-administré. Les recommandations spécifiques pour l'utilisation du ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique chez les patients avec une insuffisance hépatique dépendent de l'inhibiteur de protéase avec lequel il est co-administré. Se reporter au RCP de l'IP co-administré pour des informations spécifiques relatives à la posologie chez cette population de patients.

#### *Ritonavir administré comme agent antirétroviral*

##### *Adultes*

La dose recommandée de ritonavir est de 600 mg (6 comprimés) deux fois par jour (soit 1 200 mg par jour).

Une augmentation progressive de la dose de ritonavir pendant la phase initiale de traitement peut aider à améliorer la tolérance. Le traitement doit être initié à 300 mg (3 comprimés) deux fois par jour pendant trois jours et augmenté par doses de 100 mg (1 comprimé) deux fois par jour jusqu'à 600 mg deux fois par jour sur une période ne dépassant pas 14 jours. Les patients ne doivent pas rester à la dose de 300 mg deux fois par jour pendant plus de 3 jours.

##### *Enfants et adolescents (âgés de 2 ans et plus)*

La dose recommandée de ritonavir est de 350 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour et ne doit pas dépasser 600 mg deux fois par jour. La dose de ritonavir doit être initialement de 250 mg/m<sup>2</sup> puis augmentée à intervalle de 2 à 3 jours de 50 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour.

D'autres formes pharmaceutiques / dosages peuvent être plus appropriés pour l'administration à cette population.

Pour les enfants plus âgés, il est possible de remplacer la solution buvable par les comprimés pour le traitement d'entretien.

**Tableau 1. Conversion des doses de poudre pour suspension buvable en doses de comprimés pour les enfants**

<b>Dose de poudre pour suspension buvable</b>	<b>Dose de comprimés</b>
175 mg (2,2 ml) deux fois par jour	200 mg le matin et 200 mg le soir
350 mg (4,4 ml) deux fois par jour	400 mg le matin et 300 mg le soir
437,5 mg (5,5 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 400 mg le soir
525 mg (6,6 ml) deux fois par jour	500 mg le matin et 500 mg le soir

Le ritonavir n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés*

Les données pharmacocinétiques ont montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Il n'existe pas à ce jour de données spécifiques pour cette catégorie de patients, c'est pourquoi aucune recommandation spécifique de posologie ne peut être formulée. La clairance rénale du ritonavir est négligeable ; par conséquent, il n'est pas attendu d'observer une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le ritonavir étant fortement lié aux protéines, il est improbable qu'il soit éliminé en quantité significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

##### *Insuffisance hépatique*

Le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Les données de pharmacocinétique montrent qu'aucun ajustement posologique ne paraît nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Le ritonavir ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ritonavir chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### Mode d'administration

Les comprimés de Ritonavir Mylan doivent être administrés oralement et être pris au cours d'un repas.

Les comprimés de Ritonavir Mylan doivent être avalés entiers, sans les mâcher, ni les couper, ni les broyer.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (IP), se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré pour des informations sur les contre-indications.

Le ritonavir ne doit pas être administré chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, qu'il soit utilisé à doses thérapeutiques comme agent antirétroviral ou à faibles doses comme potentialisateur pharmacocinétique.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le ritonavir est un puissant inhibiteur des biotransformations médiées par les isoformes CYP3A et CYP2D6 du cytochrome P450. Les médicaments ci-dessous sont contre-indiqués avec le ritonavir et, sauf mention contraire, la contre-indication est due au potentiel du ritonavir à inhiber le métabolisme du médicament co-administré, entraînant une exposition accrue à ce dernier et un risque d'événements indésirables cliniquement significatifs.

L'effet modulateur enzymatique du ritonavir peut être dépendant de la dose. Pour certains médicaments, les contre-indications peuvent être plus pertinentes lorsque le ritonavir est utilisé comme agent antirétroviral que comme potentialisateur pharmacocinétique (par ex. rifabutine et voriconazole).

**Tableau 2. Médicaments contre-indiqués avec le Ritonavir**

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Médicaments dans la classe</b>	<b>Motif</b>
<b>Augmentation ou diminution des concentrations du médicament co-administré</b>		
Antagoniste des récepteurs $\alpha_1$ -adrénergiques	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension sévère (voir rubrique 4.5).
Analgésiques	Péthidine, piroxicam, propoxyphène	Augmentation des concentrations plasmatiques de norpéthidine, piroxicam et propoxyphène et, par conséquent, augmentation du risque de dépression respiratoire grave ou d'anomalies hématologiques, ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
Anti-angineux	Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
Anticancéreux	Nélatinib	Augmentation des concentrations plasmatiques de nélatinib pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital incluant une hépatotoxicité (voir rubrique 4.5).
	Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubrique 4.5).
Antiarythmiques	Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
Antibiotique	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir.

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Médicaments dans la classe</b>	<b>Motif</b>
Antifongique	Voriconazole	L'utilisation concomitante de ritonavir (400 mg deux fois par jour et plus) et de voriconazole est contre-indiquée en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole et d'une possible perte d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.5).
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ces produits.
Antigoutteux	Colchicine	Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 and 4.5).
Antimycobactérien	Rifabutine	L'utilisation concomitante de ritonavir (500 mg deux fois par jour) administré comme agent antirétroviral et de rifabutine entraîne une augmentation des concentrations sériques de rifabutine et du risque d'effets indésirables, notamment d'uvéite (voir rubrique 4.4). Les recommandations d'utilisation du ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique avec la rifabutine figurent à la rubrique 4.5.
Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Lurasidone	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
	Clozapine, pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine et du pimozide et, par conséquent, augmentation du risque d'anomalies hématologiques graves ou d'autres effets indésirables graves dus à ces produits.
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle entraînant un ergotisme aigu, notamment vasospasme et accident ischémique.
Stimulants de la motilité digestive	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques du cisapride et, par conséquent, augmentation du risque d'arythmies graves dues à ce produit.

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Médicaments dans la classe</b>	<b>Motif</b>
Agents modificateurs des lipides		
Inhibiteurs de la HMG- Co-A réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine, majorant le risque de myopathies, notamment de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP)	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques de lomitapide (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs de la PDE5		
	Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
	Sildénafil	Contre-indiqué quand il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) uniquement. Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil et, par conséquent, augmentation du risque d'effets indésirables liés au sildénafil (notamment hypotension et syncope). Voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5 pour l'administration concomitante de sildénafil chez les patients présentant des troubles de l'érection.
	Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Sédatifs/Hypnotiques	Clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale et triazolam, majorant le risque de sédation extrême et de dépression respiratoire dû à ces produits. (Pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5).
<b>Diminution des concentrations plasmatiques du ritonavir</b>		
Préparation à base de plantes	Millepertuis	Préparations à base de plantes contenant du millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ), en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique du ritonavir (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le ritonavir ne guérit pas de l'infection par le VIH-1 ou du SIDA. Les patients recevant du ritonavir ou un autre traitement antirétroviral peuvent encore développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1.

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut

être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéase, il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions particulières de l'IP co-administré et donc de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP concerné.

#### Ritonavir administré comme agent antirétroviral ou potentialisateur pharmacocinétique

##### *Patients présentant des diarrhées chroniques ou un syndrome de malabsorption*

Une surveillance accrue est recommandée en cas de diarrhée. La fréquence relativement élevée des diarrhées survenant au cours du traitement par ritonavir peut compromettre l'absorption et l'efficacité du ritonavir ou d'autres médicaments associés (du fait de la diminution de l'observance du patient au traitement). Des vomissements sérieux et persistants et/ou des diarrhées associés à l'utilisation du ritonavir pourraient avoir un retentissement sur la fonction rénale. Il est conseillé de contrôler la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux.

##### *Hémophilie*

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé.

Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

##### *Poids corporel et paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

##### *Pancréatite*

La pancréatite doit être envisagée si les symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylose ou de la lipase sérique) évocateurs de pancréatite surviennent. Un patient qui présente ces signes ou symptômes doit être évalué et le traitement par ritonavir doit être arrêté si le diagnostic de pancréatite est posé (voir rubrique 4.8).

##### *Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux combinés (TARC), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du TARC. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* sont quelques exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être institué si nécessaire.

Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

### *Maladie hépatique*

Le ritonavir ne doit pas être administré aux patients ayant une maladie hépatique décompensée (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux sont exposés à un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals. En cas de traitement antiviral concomitant pour une hépatite B ou C, se reporter au RCP des médicaments concernés.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant y compris une hépatite chronique active ont une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique lors d'association de traitements antirétroviraux et doivent être surveillés selon la prise en charge habituelle. Si la maladie hépatique s'aggrave chez de tels patients, il faut envisager d'interrompre ou de suspendre le traitement.

### *Maladie rénale*

La clairance rénale du ritonavir étant négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale chez les patients insuffisants rénaux est improbable (voir aussi rubrique 4.2).

Des cas d'insuffisance rénale, d'altération de la fonction rénale, d'élévation de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (incluant un syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) en pratique clinique (voir rubrique 4.8).

### *Ostéonécrose*

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### *Allongement de l'intervalle PR*

Le ritonavir a causé un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré ont été observés, pendant le traitement par le ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). Le ritonavir doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1).

### Interactions avec d'autres médicaments

#### *Ritonavir administré comme agent antirétroviral*

Les mises en garde et précautions suivantes doivent être prises en considération lorsque le ritonavir est utilisé à doses thérapeutiques. Lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique aux doses de 100 mg et 200 mg, il est peu probable que ces mises en garde et précautions s'appliquent. Lorsqu'il est administré pour potentialiser la pharmacocinétique d'autres IP, il est nécessaire de tenir compte des mises en garde spéciales et précautions relatives à l'IP co-administré et donc, de consulter la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP concerné pour déterminer si les informations ci-dessous s'appliquent.

#### *Inhibiteurs de la PDE5*

Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de sildénafil ou de tadalafil pour le traitement des troubles de l'érection chez des patients recevant du ritonavir. La co-administration de ritonavir et de ces médicaments entraîne une augmentation importante de leurs concentrations et peut provoquer des effets indésirables liés à ces médicaments tels qu'une hypotension et une érection prolongée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Lorsque le sildénafil est prescrit

pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### *Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase*

Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, est fortement dépendant du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie voire de rhabdomyolyse. Lorsque du ritonavir est administré avec l'atorvastatine, qui est métabolisée à un degré moindre par le CYP3A, la prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'étant pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont pas attendues. Si un traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Colchicine*

Des interactions mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### *Digoxine*

Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez les patients prenant de la digoxine puisqu'une augmentation des concentrations de digoxine est attendue lors de la co-administration de ritonavir et de digoxine. L'augmentation de la digoxinémie peut s'atténuer au cours du temps (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'un traitement par ritonavir est instauré chez des patients prenant déjà de la digoxine, la posologie de digoxine doit être réduite de moitié par rapport à la dose usuelle des patients et une surveillance plus étroite que celle réalisée en pratique courante devra être mise en œuvre pendant plusieurs semaines après le début de la co-administration de la digoxine et du ritonavir.

Lorsqu'un traitement par digoxine est instauré chez des patients prenant déjà du ritonavir, la digoxine doit être instaurée de façon plus progressive par rapport à la pratique courante. Pendant cette période, la surveillance de la digoxinémie doit être renforcée et accompagnée d'adaptations posologiques, autant que nécessaire, sur la base des résultats cliniques, électrocardiographiques et de la digoxinémie.

#### *Éthinylestradiol*

L'utilisation de méthodes contraceptives de barrières ou d'autres méthodes non hormonales doit être envisagée en cas d'administration de ritonavir à doses thérapeutiques ou à faibles doses, car le ritonavir peut diminuer l'effet des contraceptifs contenant de l'estradiol et modifier le cycle menstruel.

#### *Glucocorticoïdes*

L'utilisation concomitante de ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

#### *Trazodone*

Des précautions particulières doivent être prises en cas de prescription de ritonavir chez des patients utilisant la trazodone. La trazodone étant un substrat du CYP3A4, une augmentation des concentrations de trazodone est attendue lors de la co-administration de ritonavir. Des effets indésirables tels que des nausées, vertiges, une hypotension et des syncopes ont été observés dans des études d'interaction à dose unique chez des volontaires sains (voir rubrique 4.5).

#### *Rivaroxaban*

Il n'est pas recommandé d'utiliser le ritonavir chez des patients recevant du rivaroxaban en raison du risque d'augmentation de saignement (voir rubrique 4.5).

#### *Riociguat*

L'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au riociguat (voir rubrique 4.5).

#### *Vorapaxar*

L'utilisation concomitante de ritonavir n'est pas recommandée en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition au vorapaxar (voir rubrique 4.5).

#### *Bédaquiline*

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent, l'association de la bédaquiline et du ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de bédaquiline et de ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.5 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).

#### *Délamanide*

Une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.5 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du délamanide).

#### *Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique*

Les profils d'interaction des inhibiteurs de la protéase du VIH, administrés en association avec le ritonavir à faible dose, dépendent de l'IP co-administré.

Se reporter à la rubrique 4.5 pour une description des mécanismes connus et potentiels qui contribuent au profil d'interactions des IP. Consulter également le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'IP dont la pharmacocinétique est amplifiée par le ritonavir.

#### *Saquinavir*

Les doses de ritonavir ne doivent pas être supérieures à 100 mg deux fois par jour. Il a été observé que des doses plus élevées étaient associées à une incidence accrue d'effets indésirables. La co-administration de saquinavir et de ritonavir a entraîné des effets indésirables sévères, essentiellement une acidocétose diabétique et des troubles hépatiques, notamment chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante.

Saquinavir/ritonavir ne doit pas être co-administré avec la rifampicine, en raison d'un risque d'hépatotoxicité sévère (se traduisant par une augmentation des transaminases hépatiques) lorsque les trois médicaments sont administrés simultanément (voir rubrique 4.5).

#### *Tipranavir*

La co-administration de tipranavir et de ritonavir à la dose de 200 mg a été associée à des cas d'hépatite clinique et de décompensation hépatique, dont certains ont été fatals. Une vigilance particulière est recommandée chez les patients présentant une co-infection chronique par l'hépatite B ou C en raison du risque accru d'hépatotoxicité.

Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées, car cela pourrait modifier le profil de sécurité de l'association.

### *Fosamprénavir*

La co-administration de fosamprénavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité de l'association, elle n'est donc pas recommandée.

### *Atazanavir*

La co-administration d'atazanavir et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg une fois par jour n'a pas été évaluée cliniquement. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir peut modifier le profil de sécurité de l'atazanavir (effets cardiaques, hyperbilirubinémie), elle n'est donc pas recommandée. Dans le cas seulement où l'atazanavir associé au ritonavir est co-administré à l'éfavirenz, une augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg une fois par jour peut être envisagée. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite se justifie. Pour plus d'informations, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atazanavir.

### Excipients

Ce médicament contient 87,75 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La dose maximale journalière de ce produit équivaut à 53 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium par l'OMS.

Ritonavir a une teneur élevée en sodium. Ceci doit être particulièrement pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou comme agent antirétroviral

Le ritonavir présente une forte affinité pour plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP), dans l'ordre décroissant suivant : CYP3A4 > CYP2D6. La co-administration du ritonavir avec un médicament métabolisé essentiellement par le CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques du médicament co-administré, ce qui peut augmenter ou prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables. Pour certains médicaments (par exemple l'alprazolam), les effets inhibiteurs du ritonavir sur le CYP3A4 peuvent diminuer au cours du temps. Le ritonavir possède également une forte affinité pour la glycoprotéine P, il peut inhiber ce transporteur. L'effet inhibiteur du ritonavir (avec ou sans autres inhibiteurs de protéase) sur l'activité de la P-gp peut diminuer au cours du temps (par exemple digoxine et fexofénadine – voir le tableau « Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante » ci-dessous). Le ritonavir peut induire une glycuronidation et une oxydation par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 et potentialiser ainsi le métabolisme de certains médicaments métabolisés par ces voies, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition systémique à ces médicaments et réduire ou raccourcir leur effet thérapeutique.

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré.

### Médicaments ayant un effet sur les concentrations de ritonavir

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être diminuées par l'usage concomitant de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*). Ceci est dû à l'induction par le millepertuis d'enzymes métabolisant le médicament. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées au ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise de millepertuis doit être arrêtée et, si possible, la charge virale doit être contrôlée. Les concentrations de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis.

La dose de ritonavir peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister durant au moins deux semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (voir rubrique 4.3).

Les concentrations sériques de ritonavir peuvent être modifiées en cas de co-administration de certains médicaments (par exemple délavirdine, éfavirenz, phénytoïne et rifampicine). Ces interactions sont décrites dans les tableaux d'interactions médicamenteuses ci-dessous.

#### Médicaments sur lesquels le ritonavir a un effet

Les interactions entre le ritonavir et les inhibiteurs de protéase, les antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase et les médicaments autres que les antirétroviraux sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive ou complète. Le RCP de chacun des produits doit être consulté.

**Tableau 3. Interactions médicamenteuses – Ritonavir et inhibiteurs de protéase**

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C <sub>min</sub>
Amprénavir	600 /12 h	100 /12 h	Amprénavir <sup>2</sup>	↑ 64 %	x 5
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'amprénavir 600 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Le ritonavir en solution buvable ne doit pas être co-administré avec l'amprénavir solution buvable chez l'enfant en raison du risque de toxicité des excipients contenus dans les deux formulations. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'amprénavir.					
Atazanavir	300 /24 h	100 /24 h	Atazanavir Atazanavir <sup>1</sup>	↑ 86 % ↑ x 2	↑ x 11 ↑ x 3 à 7
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'atazanavir par inhibition du CYP3A4. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association d'atazanavir 300 mg une fois par jour et de ritonavir 100 mg une fois par jour chez des patients non naïfs de traitement antirétroviral. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'atazanavir.					
Darunavir	600, unique	100 / 12 h	Darunavir	↑ x 14	
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du darunavir par inhibition du CYP3A. Le darunavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le darunavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du darunavir.					
Fosamprénavir	700 /12 h	100 /12 h	Amprénavir	↑ x 2,4	↑ x 11
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'amprénavir (à partir du fosamprénavir) par inhibition du CYP3A4. Le fosamprénavir doit être administré avec le ritonavir pour garantir son effet thérapeutique. Les études cliniques ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'association de fosamprénavir 700 mg deux fois par jour et de ritonavir 100 mg deux fois par jour. Les doses de ritonavir supérieures à 100 mg deux fois par jour n'ont pas été étudiées avec le fosamprénavir. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du fosamprénavir.					
Indinavir	800 /12 h	100 /12 h	Indinavir <sup>3</sup>	↑ 178 %	ND
			Ritonavir	↑ 72 %	ND
	400 /12 h	400 /12 h	Indinavir <sup>3</sup>	↔	↑ x 4
			Ritonavir	↔	↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de l'indinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour. En cas d'administration concomitante de ritonavir (100 mg deux fois par jour) et d'indinavir (800 mg deux fois par jour), la prudence est recommandée car le risque de néphrolithiase peut être majoré.					

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C <sub>min</sub>
Nelfinavir	1250 /12 h	100 /12 h	Nelfinavir	↑ 20 à 39 %	ND
	750, unique	500 /12 h	Nelfinavir Ritonavir	↑ 152 % ↔	ND ↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de nelfinavir par inhibition du CYP3A4. Les doses appropriées pour cette association, en termes d'efficacité et de sécurité, n'ont pas été déterminées. Le bénéfice minimal de l'amplification de la pharmacocinétique par le ritonavir est obtenu avec des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour.					
Saquinavir	1000 /12 h	100 /12 h	Saquinavir <sup>4</sup> Ritonavir	↑ x 15 ↔	↑ x 5 ↔
	400 /12 h	400 /12 h	Saquinavir <sup>4</sup> Ritonavir	↑ x 17 ↔	ND ↔
Le ritonavir augmente les concentrations sériques de saquinavir par inhibition du CYP3A4. Le saquinavir ne doit être administré qu'en association avec le ritonavir. L'association de ritonavir 100 mg deux fois par jour et de saquinavir 1000 mg deux fois par jour permet d'obtenir une exposition systémique au saquinavir sur 24 heures égale ou supérieure à celle obtenue avec le saquinavir 1200 mg trois fois par jour sans ritonavir.  Dans une étude évaluant l'interaction de 600 mg de rifampicine administrés une fois par jour et de 1000 mg de saquinavir avec 100 mg de ritonavir administrés deux fois par jour chez des volontaires sains, il a été mis en évidence une toxicité hépatocellulaire sévère avec une augmentation des transaminases de plus de 20 fois par rapport à la limite supérieure de la normale après 1 à 5 jours de co-administration. En raison du risque de toxicité hépatique sévère, l'association saquinavir/ritonavir ne doit pas être co-administrée avec la rifampicine.  Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du saquinavir.					
Tipranavir	500 /12 h	200 /12 h	Tipranavir Ritonavir	x 11 ↓ 40 %	x 29 ND
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du tipranavir par inhibition du CYP3A. Le tipranavir doit être administré avec du ritonavir à faible dose pour garantir son effet thérapeutique. Les doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne doivent pas être utilisées avec le tipranavir car cela pourrait diminuer l'efficacité de l'association. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du tipranavir.					
ND : Non déterminée <sup>1</sup> Sur la base d'une comparaison croisée avec l'atazanavir 400 mg une fois par jour en monothérapie. <sup>2</sup> Sur la base d'une comparaison croisée avec l'amprénavir 1200 mg deux fois par jour en monothérapie. <sup>3</sup> Sur la base d'une comparaison croisée avec l'indinavir 800 mg trois fois par jour en monothérapie. <sup>4</sup> Sur la base d'une comparaison croisée avec le saquinavir 600 mg trois fois par jour en monothérapie.					

**Tableau 4. Interactions médicamenteuses - Ritonavir et antirétroviraux autres que les inhibiteurs de protéase**

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C <sub>min</sub>
Didanosine	200 /12 h	600 /12 h 2 h plus tard	Didanosine	↓ 13 %	↔
Comme il est recommandé de prendre le ritonavir au cours d'un repas et que la didanosine doit être prise à jeun, un intervalle de 2,5 h doit être respecté entre la prise des deux médicaments. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.					

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Ritonavir (mg)	Médicament évalué	ASC	C <sub>min</sub>
Délavirdine	400 /8 h	600 /12 h	Délavirdine <sup>1</sup> Ritonavir	↔ ↑ 50 %	↔ ↑ 75 %
Par comparaison avec les données historiques, la pharmacocinétique de la délavirdine n'a pas semblé être modifiée par le ritonavir. En cas d'association avec la délavirdine, une réduction des doses de ritonavir peut être envisagée.					
Éfavirenz	600 /24 h	500 /12 h	Éfavirenz Ritonavir	↑ 21 % ↑ 17 %	
Une fréquence plus élevée d'effets indésirables (par ex. vertiges, nausées, paresthésies) et d'anomalies des constantes biologiques (élévation des enzymes hépatiques) a été observée en cas d'administration concomitante d'éfavirenz et de ritonavir à doses thérapeutiques.					
Maraviroc	100 /12 h	100 /12 h	Maraviroc	↑ 161 %	↑ 28 %
Le ritonavir augmente les concentrations sériques du maraviroc par inhibition du CYP3A. Le maraviroc peut être administré avec le ritonavir pour augmenter l'exposition au maraviroc. Pour plus d'informations, les médecins doivent se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du maraviroc.					
Névirapine	200 /12 h	600 /12 h	Névirapine Ritonavir	↔ ↔	↔ ↔
L'administration concomitante de ritonavir et de névirapine n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique de la névirapine ou du ritonavir.					
Raltégravir	400 dose unique	100 /12 h	Raltégravir	↓ 16 %	↓ 1 %
L'administration concomitante de ritonavir et de raltégravir conduit à une légère diminution des concentrations de raltégravir.					
Zidovudine	200 /8 h	300 /6 h	Zidovudine	↓ 25 %	ND
Le ritonavir peut induire la glycuronidation de la zidovudine, entraînant une légère diminution des concentrations de zidovudine. Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la posologie.					
ND : non déterminée					
<sup>1</sup> . Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles.					

**Tableau 5. Effets du ritonavir sur les médicaments autres que les antirétroviraux administrés de façon concomitante**

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Antagoniste des récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques</b>				
Alfuzosine			La co-administration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'alfuzosine, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).	
<b>Dérivés des amphétamines</b>				
Amphétamine			Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations de l'amphétamine et de ses dérivés. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante avec des doses thérapeutiques de ritonavir (voir rubrique 4.4).	

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Analgésiques</b>				
Buprénorphine	16/24 h	100/12 h	↑ 57 %	↑ 77 %
Norbuprénorphine			↑ 33 %	↑ 108 %
Métabolites glucuronidés			↔	↔
	Les augmentations des concentrations plasmatiques de buprénorphine et de son métabolite actif n'ont pas entraîné de modifications pharmacodynamiques cliniquement significatives dans une population de patients tolérants aux opiacés. L'ajustement posologique de buprénorphine ou de ritonavir peut donc ne pas être nécessaire en cas de co-administration. Lorsque le ritonavir est utilisé en association avec un autre inhibiteur de protéase et la buprénorphine, il est nécessaire de se reporter au RCP de l'inhibiteur de protéase co-administré pour des informations spécifiques relatives à la posologie.			
Péthidine, piroxicam, propoxyphène	La co-administration de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de norpéthidine, de piroxicam et de propoxyphène, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
Fentanyl	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut, par conséquent, entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables (dépression respiratoire notamment) est recommandée en cas d'administration concomitante de fentanyl et de ritonavir.			
Méthadone <sup>1</sup>	5, dose unique	500 /12 h	↓ 36 %	↓ 38 %
	Une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, en raison de l'induction d'une glycuronidation. Des adaptations de la posologie doivent être envisagées selon la réponse clinique du patient à la méthadone.			
Morphine	Les concentrations de morphine peuvent être diminuées en raison de l'induction d'une glycuronidation par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.			
<b>Anti-angineux</b>				
Ranolazine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par le ritonavir, les concentrations de ranolazine peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Antiarythmiques</b>				
Amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques d'amiodarone, de bépridil, de dronédarone, d'encaïnide, de flécaïnide, de propafénone et de quinidine, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
Digoxine	0,5 dose IV unique	300 /12 h, 3 j	↑ 86 %	ND
	0,4 dose orale unique	200 /12 h, 13 j	↑ 22 %	↔
Cette interaction peut être due à une modification par le ritonavir, administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations de la digoxine observée chez les patients recevant du ritonavir peut diminuer au cours du temps avec le développement de l'induction (voir rubrique 4.4).				
<b>Antiasthmatiques</b>				
Théophylline <sup>1</sup>	3 mg/kg /8 h	500 /12 h	↓ 43 %	↓ 32 %
Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de théophylline en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, en raison de l'induction du CYP1A2.				
<b>Agents anticancéreux et inhibiteurs de kinases</b>				
Afatinib	20 mg, dose unique	200/12 h/1 h avant	↑ 48 %	↑ 39 %
	40 mg, dose unique	200/12 h/ co-administré	↑ 19 %	↑ 4 %
	40 mg, dose unique	200/12 h/6 h après	↑ 11 %	↑ 5 %
Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la P-gp par le ritonavir. L'ampleur de l'augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> dépend du moment de l'administration du ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration d'afatinib et de ritonavir (se reporter au RCP de l'afatinib). Surveiller les EI liés à l'afatinib.				
Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.			
L'administration concomitante d'abémaciclib et du ritonavir doit être évitée. Si la co-administration ne peut être évitée, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés à l'abémaciclib.				

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Apalutamide			L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au ritonavir et une perte potentielle de la réponse virologique. De plus, les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions.	
Céritinib			L'utilisation concomitante de ritonavir et d'apalutamide n'est pas recommandée. Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de céritinib et de ritonavir. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés au céritinib.	
Dasatinib, nilotinib, vincristine, vinblastine			Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut entraîner une incidence accrue des effets indésirables.	
Encorafénib			Les concentrations sériques peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le ritonavir, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, notamment le risque d'événements indésirables graves comme un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante d'encorafénib et de ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, surveillez étroitement la sécurité du patient.	
Fostamatinib			La co-administration de fostamatinib et de ritonavir peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, entraînant des événements indésirables dose-dépendants comme une hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou des diarrhées. Se reporter au RCP du fostamatinib pour des recommandations sur la réduction de la dose si de tels événements surviennent.	
Ibrutinib			Les concentrations sériques d'ibrutinib peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, ce qui entraîne un risque accru de toxicité, y compris un risque de syndrome de lyse tumorale. L'administration concomitante d'ibrutinib et du ritonavir doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que le ritonavir doit être utilisé, réduire la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveiller étroitement le patient quant à sa toxicité.	
Nélatinib			Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir.  L'utilisation concomitante de nélatinib avec le ritonavir est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, incluant une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).	

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Vénétoclax	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, entraînant une augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration (voir rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax).</p> <p>Chez les patients ayant terminé la phase de titration et recevant une dose quotidienne stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques).</p>			
<b>Anticoagulants</b>				
Rivaroxaban	10, dose unique	600 /12 h	↑153 %	↑ 55 %
<p>L'inhibition des CYP3A et P-gp induit une augmentation des concentrations plasmatiques et des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut conduire à une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, l'utilisation de ritonavir n'est pas recommandée chez des patients recevant du rivaroxaban.</p>				
Vorapaxar	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir. La co-administration de vorapaxar et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du vorapaxar).</p>			
Warfarine S-warfarine R-warfarine	5, dose unique	400 /12 h	↑ 9 % ↓ 33 %	↓ 9 % ↔
<p>L'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 entraîne une diminution des concentrations de R-warfarine, alors qu'il n'est observé qu'un faible effet pharmacocinétique sur la S-warfarine en cas d'administration concomitante avec le ritonavir. La diminution des concentrations de R-warfarine peut provoquer une réduction de l'anticoagulation, il est donc recommandé de surveiller l'I.N.R. (<i>International Normalised Ratio</i>) en cas d'association de warfarine et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.</p>				
<b>Anticonvulsivants</b>				
Carbamazépine	<p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4, il peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de carbamazépine et de ritonavir.</p>			
Acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne	<p>Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une oxydation par le CYP2C9 et une glucuroconjugaison, il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des antiépileptiques. Une surveillance étroite des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir. La phénytoïne peut diminuer les concentrations plasmatiques de ritonavir.</p>			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Antidépresseurs</b>				
Amitriptyline, fluoxétine, imipramine, nortriptyline, paroxétine, sertraline	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et par conséquent augmenter les concentrations d'imipramine, d'amitriptyline, de nortriptyline, de fluoxétine, de paroxétine ou de sertraline. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques (voir rubrique 4.4).			
Désipramine	100 dose orale unique	500 /12 h	↑ 145 %	↑ 22 %
	L'ASC et la C <sub>max</sub> du métabolite 2-hydroxy ont été diminuées respectivement de 15 % et 67 %. Une réduction de la posologie de désipramine est recommandée en cas d'administration concomitante avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Trazodone	50, dose unique	200 /12 h	↑ x 2,4	↑ 34 %
	Une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à la trazodone a été observée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Si la trazodone est co-administrée avec le ritonavir, l'association doit être utilisée avec prudence, en instaurant le traitement antidépresseur à la posologie la plus faible et en surveillant la réponse clinique ainsi que la tolérance.			
<b>Antigoutteux</b>				
Colchicine	Une augmentation des concentrations de colchicine est attendue en cas de co-administration avec le ritonavir. Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et du ritonavir (inhibition du CYP3A4 et de la P-gp) en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4). Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la colchicine.			
<b>Antihistaminiques</b>				
Astémizole, terfénadine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
Fexofénadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine. Ces augmentations peuvent diminuer au cours du temps avec le développement d'une induction.			
Loratadine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de loratadine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de loratadine et de ritonavir.			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Anti-infectieux</b>				
Acide fusidique				Les concentrations plasmatiques de l'acide fusidique et du ritonavir peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante, cette association est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).
Rifabutine <sup>1</sup> Métabolite 25- <i>O</i> -desacétyl rifabutine	150 par jour	500 /12 h	↑ x 4 ↑ x 38	↑ x 2,5 ↑ x 16  En raison de l'augmentation importante de l'ASC de la rifabutine, l'administration concomitante de rifabutine et de ritonavir à doses thérapeutiques est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3). Une réduction de la dose de rifabutine à 150 mg 3 fois par semaine peut être indiquée avec certains IP lorsqu'ils sont co-administrés avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique. Pour des recommandations spécifiques, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré. Les recommandations officielles pour le traitement approprié de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH doivent être prises en considération.
Rifampicine				Bien que la rifampicine puisse induire le métabolisme du ritonavir, des données limitées indiquent qu'en cas de co-administration de doses élevées de ritonavir (600 mg deux fois par jour) avec la rifampicine, l'effet inducteur additionnel de la rifampicine (proche de celui du ritonavir) est faible et peut ne pas avoir d'effet clinique pertinent sur les concentrations de ritonavir au cours d'un traitement à forte dose de ritonavir. L'effet du ritonavir sur la rifampicine n'est pas connu.
Voriconazole	200 /12 h 200 /12 h	400 /12 h 100 /12 h	↓ 82 % ↓ 39 %	↓ 66 % ↓ 24 %  L'utilisation concomitante de ritonavir à doses thérapeutiques et de voriconazole est <b>contre-indiquée</b> en raison de la diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir comme potentialisateur pharmacocinétique doit être évitée, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole.
Atovaquone				Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques induit une glycuronidation et est donc susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Une surveillance étroite des concentrations plasmatiques ou des effets thérapeutiques est recommandée en cas d'administration concomitante d'atovaquone et de ritonavir.

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Bédaquiline				
Clarithromycine Métabolite 14-OH clarithromycine	500 /12 h	200 /8 h	↑ 77 % ↓ 100 %	↑ 31 % ↓ 99 %
Délamanide				
Erythromycine, itraconazole				
Kétoconazole	200 par jour	500 /12 h	↑ x 3,4	↑ 55 %

Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction de la bédaquiline en dose unique et du lopinavir/ritonavir en doses multiples, l'ASC de la bédaquiline a été augmentée de 22 %. Cette augmentation est probablement due au ritonavir et un effet plus prononcé peut être observé lors d'une co-administration prolongée. En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, la co-administration doit être évitée. Si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de la bédaquiline et du ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.4 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la bédaquiline).

Compte tenu de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Chez les patients insuffisants rénaux, une réduction de la posologie doit être envisagée : la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 % si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min et de 75 % si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Il n'y a pas d'étude d'interaction disponible avec le ritonavir seul. Dans une étude d'interaction du délamanide 100 mg deux fois par jour et du lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour pendant 14 jours, menée chez des volontaires sains, l'exposition au métabolite du délamanide, le DM-6705, a été augmentée de 30 %. En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec du ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.4 et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du délamanide).

Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques d'érythromycine et d'itraconazole. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.

Le ritonavir inhibe le métabolisme du kétoconazole médié par le CYP3A. Etant donné l'incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et hépatiques, une réduction de la posologie du kétoconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique.

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim <sup>2</sup>	800/160, dose unique	500 /12 h	↓ 20 % / ↑ 20 %	↔
Il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose de sulfaméthoxazole/triméthoprim en cas d'administration concomitante de ritonavir.				
<b>Antipsychotiques/Neuroleptiques</b>				
Clozapine, pimozide	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de clozapine ou de pimozide, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
Halopéridol, rispéridone, thioridazine	Le ritonavir administré à doses thérapeutiques peut inhiber le CYP2D6 et, par conséquent, augmenter les concentrations d'halopéridol, de rispéridone et de thioridazine. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir à doses thérapeutiques.			
Lurasidone	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de lurasidone peuvent augmenter. L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			
Quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de quétiapine peuvent augmenter. L'administration concomitante de ritonavir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine (voir rubrique 4.3).			
<b>Bêta-2 agonistes (longue durée d'action)</b>				
Salmétérol	Le ritonavir inhibe le CYP3A4 et peut donc entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de salmétérol. Par conséquent, l'utilisation concomitante n'est pas recommandée.			
<b>Inhibiteurs calciques</b>				
Amlodipine, diltiazem, nifédipine	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
<b>Antagonistes de l'endothéline</b>				
Bosentan	La co-administration de bosentan et de ritonavir peut augmenter la concentration maximale (C <sub>max</sub> ) du bosentan à l'état d'équilibre et l'aire sous la courbe (ASC).			
Riociguat	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par le ritonavir. La co-administration de riociguat et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du riociguat).			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Dérivés de l'ergot de seigle</b>				
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
<b>Stimulants de la motilité digestive</b>				
Cisapride	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du cisapride, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			
<b>Antiviraux à action directe contre le VHC</b>				
Glécaprevir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la glycoprotéine P, de la BCRP et de l'OATP1B par le ritonavir.  L'administration concomitante de glécaprevir/pibrentasvir avec du ritonavir n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'élévation des ALAT associée à l'augmentation d'exposition du glécaprevir.			
<b>Inhibiteurs de protéase du VHC</b>				
Siméprévir	200 /jour	100 /12 h	↑ 7,2 fois	↑ 4,7 fois
Le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques du siméprévir par inhibition du CYP3A4. Il n'est pas recommandé de co-administrer le ritonavir avec le siméprévir.				
<b>Inhibiteurs de la HMG Co-A réductase</b>				
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine	Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A, comme la lovastatine et la simvastatine, sont susceptibles d'avoir des concentrations plasmatiques fortement augmentées lorsqu'ils sont administrés avec le ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. L'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec le ritonavir est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3). Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant de l'isoforme CYP3A. Alors que l'élimination de la rosuvastatine n'est pas dépendante du CYP3A, une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine a été rapportée en cas d'administration concomitante de ritonavir. Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé mais pourrait résulter d'une inhibition du transporteur. En cas d'administration concomitante avec le ritonavir utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques, il est conseillé d'administrer les plus faibles doses recommandées d'atorvastatine ou de rosuvastatine. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A, des interactions avec le ritonavir ne sont donc pas attendues. Si un traitement avec un inhibiteur de la HMG-CoA réductase est indiqué, il est recommandé d'utiliser la pravastatine ou la fluvastatine.			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Contraceptifs hormonaux</b>				
Éthinylestradiol	50 µg, dose unique	500 /12 h	↓ 40 %	↓ 32 %
Etant donné les réductions des concentrations de l'éthinylestradiol, des méthodes barrières ou d'autres méthodes contraceptives non hormonales doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique. Le ritonavir peut modifier le cycle menstruel et diminuer l'efficacité des contraceptifs contenant de l'estradiol (voir rubrique 4.4).				
<b>Immunosuppresseurs</b>				
Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A4 et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine, du tacrolimus ou de l'évérolimus. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec le ritonavir.			
<b>Agents modificateurs des lipides</b>				
Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants induisant une augmentation de l'exposition d'un facteur 27 environ. Augmentation attendue des concentrations de lomitapide due à l'inhibition des CYP3A par ritonavir. L'utilisation concomitante de ritonavir et de lomitapide est contre-indiquée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit du lomitapide) (voir rubrique 4.3).			
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)</b>				
Avanafil	50, dose unique	600 /12 h	↑ x 13	↑ x 2,4
L'utilisation concomitante d'avanafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).				
Sildénafil	100, dose unique	500 /12 h	↑ x 11	↑ x 4
L'utilisation concomitante de sildénafil pour le traitement des troubles de l'érection et de ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence ; en aucun cas, les doses de sildénafil ne doivent être supérieures à 25 mg sur 48 heures (voir également rubrique 4.4). Lorsque le sildénafil est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire, son utilisation concomitante avec le ritonavir est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).				

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Tadalafil	20, dose unique	200 /12 h	↑ 124 %	↔
	L'utilisation concomitante de tadalafil dans le traitement des troubles de l'érection avec le ritonavir administré à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique doit être envisagée avec prudence, à des doses réduites ne dépassant pas 10 mg de tadalafil toutes les 72 heures, et être accompagnée d'une surveillance renforcée des effets indésirables (voir rubrique 4.4).			
	Lorsque le tadalafil est administré avec le ritonavir chez des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du tadalafil.			
Vardénafil	5, dose unique	600 /12 h	↑ x 49	↑ x 13
	L'utilisation concomitante de vardénafil avec le ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).			
<b>Sédatifs/Hypnotiques</b>				
Clorazébate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam oral et parentéral	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du clorazébate, du diazépam, de l'estazolam et du flurazépam, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3). Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration avec le ritonavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration de ritonavir avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, le ritonavir ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration du ritonavir et du midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante de midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam de 3 à 4 fois leur valeur. Si le ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.			
Triazolam	0,125, dose unique	200, 4 doses	↑ > x 20	↑ 87 %
	L'administration concomitante de ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques du triazolam, elle est donc <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
Péthidine	50, dose orale unique	500 /12 h	↓ 62 %	↓ 59 %
Métabolite norpéthidine			↑ 47 %	↑ 87 %
	L'utilisation de péthidine et de ritonavir est <b>contre-indiquée</b> en raison de l'augmentation des concentrations du métabolite, la norpéthidine, qui possède à la fois une action analgésique et est un stimulant du système nerveux central. Des concentrations élevées de norpéthidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple convulsions), voir rubrique 4.3.			
Alprazolam	1, dose unique	200 /12 h, 2 jours	↑ x 2,5	↔
		500 /12, h 10 jours	↓ 12 %	↓ 16 %
	Le métabolisme de l'alprazolam a été inhibé après l'introduction du ritonavir. Après 10 jours d'administration de ritonavir, aucun effet inhibiteur de ce dernier n'a été observé. La prudence est recommandée pendant les premiers jours en cas d'administration concomitante d'alprazolam et de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique, avant l'apparition de l'induction du métabolisme de l'alprazolam.			
Buspirone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de buspirone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de buspirone et de ritonavir.			
<b>Somnifères</b>				
Zolpidem	5	200, 4 doses	↑ 28 %	↑ 22 %
	Le zolpidem et le ritonavir peuvent être co-administrés en surveillant étroitement le risque de majoration de l'effet sédatif.			
<b>Sevrage tabagique</b>				
Bupropion	150	100 /12 h	↓ 22 %	↓ 21 %
	150	600 /12 h	↓ 66 %	↓ 62 %
	Le bupropion est principalement métabolisé par le CYP2B6. L'administration concomitante de bupropion et de doses répétées de ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de bupropion. Ces effets suggèrent une induction du métabolisme du bupropion. Cependant, un effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP2B6 a également été démontré <i>in vitro</i> , aussi la dose recommandée de bupropion ne devra pas être dépassée. Par contraste avec l'administration à long terme du ritonavir, il n'y a pas eu d'interaction significative avec le bupropion après administration à court terme de faibles doses de ritonavir (200 mg deux fois par jour pendant 2 jours), suggérant que des réductions des concentrations de bupropion peuvent survenir plusieurs jours après l'instauration de la co-administration du ritonavir.			

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de ritonavir (mg)	Effet sur le médicament co-administré ASC	Effet sur le médicament co-administré C <sub>max</sub>
<b>Stéroïdes</b>				
Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone par voies inhalée, nasale ou injectable	Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (une diminution de 86 % des taux de cortisol plasmatique a été observée dans l'étude ci-dessus) ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A, comme le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de ritonavir utilisé à doses thérapeutiques ou comme potentialisateur pharmacocinétique et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple la béclo méthasone) devra être envisagée et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.			
Dexaméthasone	Le ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique ou à doses thérapeutiques inhibe le CYP3A et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques de dexaméthasone. Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de dexaméthasone et de ritonavir.			
Prednisolone	20	200 /12 h	↑ 28 %	↑ 9 %
Une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée en cas d'administration concomitante de prednisolone et de ritonavir. L'ASC du métabolite prednisolone a augmenté de 37 et 28 % respectivement après une administration de 4 et 14 jours de ritonavir.				
<b>Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne</b>				
Lévothyroxine	Des cas post-commercialisation ont été rapportés indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine. La thyroestimuline (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par la lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par ritonavir.			
ND : Non déterminée				
<sup>1</sup> Sur la base d'une comparaison en groupes parallèles				
<sup>2</sup> Le sulfaméthoxazole a été co-administré avec le triméthoprime.				

Des événements indésirables cardiaques et neurologiques ont été observés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de disopyramide, de mexilétine ou de néfazodone. La possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue.

En plus des interactions décrites ci-dessus, le ritonavir ayant une forte liaison aux protéines, une augmentation des effets thérapeutiques et toxiques est possible du fait du déplacement des liaisons protéiques des médicaments associés.

## Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

Des informations importantes concernant les interactions médicamenteuses lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique figurent également dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré.

### *Inhibiteurs de la pompe à protons et antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>*

Les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (oméprazole et ranitidine par exemple) peuvent diminuer les concentrations des inhibiteurs de protéase co-administrés. Pour des informations spécifiques sur les effets de l'administration concomitante d'anti-acides, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'inhibiteur de protéase co-administré. Les études d'interactions menées avec des inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir) montrent que l'administration concomitante d'oméprazole ou de ranitidine n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique malgré une légère modification de l'exposition (de l'ordre de 6 % à 18 %).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Un nombre important (6100 naissances vivantes) de femmes enceintes a été exposé au ritonavir, dont 2800 naissances vivantes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse. Ces données proviennent en grande partie de cas où le ritonavir était utilisé dans un traitement par association, non à des doses thérapeutiques mais à des doses plus faibles comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase. Ces données indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation du taux d'anomalies congénitales par comparaison aux taux observés dans les systèmes de surveillance des anomalies congénitales dans la population générale. Les données chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Ritonavir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Le ritonavir agit en diminuant l'effet des contraceptifs oraux. Par conséquent, une méthode de contraception alternative, efficace et sûre doit être utilisée pendant le traitement.

### Allaitement

Des données publiées limitées ont rapporté que le ritonavir passe dans le lait maternel.

Il n'y a pas d'information concernant les effets du ritonavir sur l'enfant allaité ni sur les effets de ce médicament sur la production de lait. En raison du risque (1) de transmission du VIH (chez les enfants VIH-négatifs), (2) du développement d'une résistance virale (chez les enfants VIH-positifs) et (3) d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, les femmes infectées par le VIH ne doivent en aucun cas allaiter leurs enfants si elles sont traitées par ritonavir.

### Fertilité

Aucune donnée clinique de l'effet du ritonavir sur la fertilité humaine n'est disponible. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du ritonavir sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les vertiges sont un effet indésirable connu qui doit être pris en compte pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

#### *Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique*

Les effets indésirables associés à l'utilisation du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique dépendent des inhibiteurs de protéase spécifiques co-administrés. Se reporter au RCP des inhibiteurs de protéase spécifiques co-administrés pour les informations sur les effets indésirables.

#### *Ritonavir administré comme agent antirétroviral*

### Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des études cliniques et après commercialisation

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant du ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux sont des effets gastro-intestinaux (dont diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales [hautes et basses]), troubles neurologiques (dont paresthésie et paresthésie buccale) et fatigue/asthénie.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants d'intensité modérée à sévère, avec une imputabilité possible ou probable au ritonavir, ont été rapportés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables dont la fréquence est indéterminée ont été identifiés après commercialisation.

**Tableau 6. Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des études cliniques et après commercialisation**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du nombre des leucocytes, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles, augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles, thrombocytopénie
	Peu fréquent	Augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et œdème de la face
	Rare	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, goutte, œdème et œdème périphérique, déshydratation (généralement associée à des symptômes gastro-intestinaux)
	Peu fréquent	Diabète sucré
	Rare	Hyperglycémie

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, céphalées, vertiges, neuropathie périphérique
	Fréquent	Insomnies, anxiété, confusion, troubles de l'attention, syncopes, convulsions
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension dont hypotension orthostatique, froideur des extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Pharyngites, douleur oropharyngée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales (hautes et basses), nausées, diarrhées (dont diarrhées sévères avec déséquilibre électrolytique), vomissements, dyspepsie
	Fréquent	Anorexie, flatulences, ulcération buccale, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastroesophagien, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite (dont augmentation des ALAT, des ASAT, des $\gamma$ GT), hyperbilirubinémie (incluant un ictère)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit, rash (dont rash érythémateux et rash maculopapulaire)
	Fréquent	Acné
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie et douleur dorsale
	Fréquent	Myosites, rhabdomyolyses, myalgies, myopathies/augmentation des CPK
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Pollakiurie, altération de la fonction rénale (par ex. oligurie, élévation de la créatinine)
	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë
	Fréquence indéterminée	Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue dont asthénie, bouffées vasomotrices, sensations de chaleur
	Fréquent	Fièvre, perte de poids

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Investigations	Fréquent	Elévation de l'amylase, baisse des taux de thyroxine (T <sub>4</sub> ) libre et totale
	Peu fréquent	Hyperglycémie, augmentation du taux de magnésium, de phosphatases alcalines

#### Description de certains effets indésirables

Une augmentation des transaminases à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale, une hépatite et un ictère sont survenus chez des patients recevant du ritonavir seul ou en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

#### Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux (TARC), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés ; cependant le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des pancréatites, d'évolution fatale dans certains cas, ont été observées chez des patients recevant un traitement par ritonavir, dont certains présentaient une hypertriglycémie. Les patients à un stade avancé de l'infection à VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Le profil de sécurité du ritonavir chez les enfants âgés de 2 ans et plus est similaire à celui observé chez les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

L'expérience chez l'Homme de surdosage aigu avec le ritonavir est limitée. Au cours des études cliniques, un patient a pris 1500 mg/jour de ritonavir pendant deux jours et a présenté des paresthésies, qui ont disparu après diminution de la dose. Un cas d'insuffisance rénale avec hyperéosinophilie a été rapporté.

Les signes de toxicité observés chez les animaux (souris et rats) comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une dyspnée et des tremblements.

## Conduite à tenir

Il n'y a pas d'antidote spécifique du ritonavir. La prise en charge du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. Compte tenu des caractéristiques de solubilité et de la possibilité d'une élimination digestive, le traitement du surdosage pourra comprendre un lavage gastrique et l'administration de charbon activé. Le ritonavir étant largement métabolisé par le foie et fortement lié aux protéines, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité substantielle de médicament est improbable.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase, Code ATC : J05AE03.

#### Ritonavir administré comme potentialisateur pharmacocinétique

La potentialisation de la pharmacocinétique par le ritonavir repose sur son action en tant que puissant inhibiteur du métabolisme induit par les CYP3A. Le degré de potentialisation est lié au métabolisme de l'inhibiteur de protéase co-administré et à l'impact de l'inhibiteur de protéase co-administré sur le métabolisme du ritonavir. L'inhibition maximale du métabolisme des inhibiteurs de protéase co-administrés est généralement atteinte avec des doses de ritonavir de 100 mg par jour à 200 mg deux fois par jour et dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré. Pour plus d'informations sur les effets du ritonavir sur le métabolisme des inhibiteurs de protéase co-administrés, se reporter à la rubrique 4.5 et au Résumé des Caractéristiques du Produit des IP co-administrés.

#### Ritonavir administré comme agent antirétroviral

Le ritonavir est un inhibiteur peptidomimétique des protéases aspartyl du VIH-1 et du VIH-2, actif par voie orale. L'inhibition des protéases du VIH rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique *gag-pol*, ce qui aboutit à la production de particules du VIH morphologiquement immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux. Le ritonavir a une affinité sélective pour la protéase du VIH et son activité inhibitrice vis-à-vis des protéases aspartyl humaines est très faible.

Le ritonavir (autorisé en 1996) a été le premier inhibiteur de protéase dont l'efficacité a été prouvée au cours d'une étude avec des critères d'évaluation cliniques. Cependant, du fait de ses propriétés inhibitrices du métabolisme, le ritonavir est principalement utilisé en pratique clinique comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.2).

#### Effets sur l'électrocardiogramme

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 45 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3<sup>ème</sup> jour. La différence maximale des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %] du QTcF par rapport au placebo a été de 5,5 [7,6] pour le ritonavir 400 mg deux fois par jour. Au 3<sup>ème</sup> jour, l'exposition au ritonavir a été approximativement 1,5 fois plus élevée que celle observée à l'état d'équilibre avec la dose de 600 mg deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3<sup>ème</sup> jour chez les sujets recevant le ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,0 et 24,0 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal

a été de 252 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque de 2ème ou 3ème degré (voir rubrique 4.4).

### Résistance

Des souches de VIH-1 résistantes au ritonavir ont été sélectionnées *in vitro* et isolées chez des patients traités par ritonavir à doses thérapeutiques.

La diminution de l'activité antirétrovirale du ritonavir est surtout associée aux mutations des protéases V82A/F/T/S et I84V. L'accumulation d'autres mutations dans le gène de la protéase (dont les mutations aux positions 20, 33, 36, 46, 54, 71 et 90) peut aussi contribuer à la résistance au ritonavir. En général, lorsque les mutations associées à la résistance au ritonavir s'accumulent, la sensibilité aux autres IP peut diminuer du fait des résistances croisées. Le Résumé des Caractéristiques du Produit des autres inhibiteurs de protéase ou les recommandations officielles actualisées doivent être consultés pour les informations spécifiques relatives aux mutations des protéases associées à une diminution de la sensibilité à ces composants.

### Données pharmacodynamiques cliniques

Les effets du ritonavir (seul ou en association avec d'autres agents antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques de l'activité virale tels que le nombre des cellules CD4 et l'ARN viral ont été étudiés dans plusieurs études menées chez des patients infectés par le VIH-1. Les études suivantes sont les plus importantes.

#### *Chez l'adulte*

Une étude contrôlée du ritonavir réalisée en 1996 chez des patients infectés par le VIH-1, déjà traités avec des analogues nucléosidiques et dont le nombre des cellules CD4 est inférieur ou égal à 100 cellules/ $\mu$ l a montré une réduction de la mortalité et des événements indicateurs du SIDA. La diminution moyenne de l'ARN viral après 16 semaines a été de  $-0,79 \log_{10}$  (diminution moyenne maximale :  $1,29 \log_{10}$ ) dans le groupe traité par ritonavir contre  $-0,01 \log_{10}$  pour le groupe témoin. Les nucléosides les plus fréquemment utilisés dans cette étude étaient la zidovudine, la stavudine, la didanosine et la zalcitabine.

Dans une étude réalisée en 1996 chez des patients dont l'infection par le VIH-1 était moins avancée (CD4 200-500 cellules/ $\mu$ l) et n'ayant pas suivi de traitement antirétroviral préalable, le ritonavir administré seul ou en association avec la zidovudine a réduit la charge virale plasmatique et augmenté le nombre de cellules CD4. La modification du taux moyen de l'ARN viral après 48 semaines fut de  $-0,88 \log_{10}$  dans le groupe traité par ritonavir contre  $-0,66 \log_{10}$  pour le groupe traité par association ritonavir + zidovudine et  $-0,42 \log_{10}$  pour le groupe traité par zidovudine.

La poursuite du traitement par le ritonavir doit être évaluée à l'aide de la charge virale du fait de la possibilité d'émergence de résistance (voir rubrique 4.1).

#### *Chez l'enfant*

Dans une étude clinique en ouvert réalisée en 1998 chez des enfants infectés par le VIH, cliniquement stables, il y a eu une différence significative ( $p = 0,03$ ) dans les taux détectables d'ARN en faveur d'une trithérapie (ritonavir, zidovudine et lamivudine) après 48 semaines de traitement.

Dans une étude réalisée en 2003, 50 enfants infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et lamivudine, âgés de 4 semaines à 2 ans ont reçu 350 ou 450 mg/m<sup>2</sup> de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec 160 mg/m<sup>2</sup> de zidovudine toutes les 8 heures et 4 mg/kg de lamivudine toutes les 12 heures. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 72 % et 36 % des patients ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de  $\leq 400$  copies /ml aux semaines 16 et 104. La réponse a été similaire quels que soient la dose et l'âge des patients.

Dans une étude réalisée en 2000, 76 enfants âgés de 6 mois à 12 ans infectés par le VIH-1, naïfs de traitement par inhibiteur de protéase et par lamivudine et/ou stavudine, ont reçu 350 ou 450 mg/m<sup>2</sup> de ritonavir toutes les 12 heures en administration concomitante avec la lamivudine et la stavudine. Dans les analyses en intention de traiter, respectivement 50 % et 57 % des patients dans les groupes aux doses de 350 et 450 mg/m<sup>2</sup>, ont atteint une réduction des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 de ≤ 400 copies/ml à la semaine 48.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le ritonavir n'ayant pas de formulation parentérale, l'absorption et la biodisponibilité absolue n'ont pas été déterminées. La pharmacocinétique du ritonavir a été observée au cours d'une étude à doses multiples menée chez des adultes volontaires séropositifs pour le VIH non à jeun. En doses multiples, l'accumulation de ritonavir était légèrement inférieure aux prévisions basées sur les résultats obtenus avec une dose unique. Ceci est dû à une augmentation proportionnelle au temps et à la dose de la clairance apparente (Cl/F). Il a été observé que les concentrations minimales de ritonavir diminuaient avec le temps, probablement en raison de l'induction enzymatique, mais semblaient se stabiliser au bout de deux semaines. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T<sub>max</sub>) est resté constant, environ 4 heures, avec les doses croissantes. L'élimination rénale moyenne a été inférieure à 0,1 l/h et est restée relativement constante pour les différentes doses.

Les paramètres pharmacocinétiques observés avec différents schémas posologiques de ritonavir seul sont présentés dans le tableau ci-dessous. Après administration unique d'un comprimé de 100 mg, les concentrations plasmatiques du ritonavir sont comparables à celles observées avec la capsule molle de 100 mg administrée avec un repas.

**Tableau 7. Doses de ritonavir étudiées**

	100 mg une fois par jour	100 mg deux fois par jour <sup>1</sup>	200 mg une fois par jour	200 mg deux fois par jour	600 mg deux fois par jour
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,84 ± 0,39	0,89	3,4 ± 1,3	4,5 ± 1,3	11,2 ± 3,6
C <sub>min</sub> (µg/ml)	0,08 ± 0,04	0,22	0,16 ± 0,10	0,6 ± 0,2	3,7 ± 2,6
ASC <sub>12 ou 24</sub> (µg•h/ml)	6,6 ± 2,4	6,2	20,0 ± 5,6	21,92 ± 6,48	77,5 ± 31,5
t <sub>1/2</sub> (h)	~5	~5	~4	~8	~3 à 5
Cl/F (l/h)	17,2 ± 6,6	16,1	10,8 ± 3,1	10,0 ± 3,2	8,8 ± 3,2

<sup>1</sup> Valeurs exprimées en moyennes géométriques. Note : le ritonavir a été dosé après un repas pour tous les groupes étudiés.

### *Effets de l'alimentation sur l'absorption orale*

La prise d'aliments diminue légèrement la biodisponibilité du comprimé de ritonavir. L'administration d'une dose unique de 100 mg de comprimé de ritonavir avec un repas lipidique modéré (857 kcal, 31 % de calories d'origine lipidique) ou avec un repas hyperlipidique (907 kcal, 52 % de calories d'origine lipidique) a été associée à une diminution moyenne de 20-23 % de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du ritonavir.

### Distribution

Le volume apparent de distribution (V<sub>B</sub>/F) de ritonavir est d'environ 20 - 40 l après administration d'une dose unique de 600 mg. Environ 98 - 99 % du ritonavir est lié aux protéines dans le plasma humain et la liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations allant de 1,0 à 100 µg/ml. Le ritonavir se lie à l'alpha 1-glycoprotéine acide (AAG) humaine et à l'albumine sérique humaine (HSA) avec des affinités comparables.

Les études de la distribution tissulaire du ritonavir marqué au carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ) chez les rats ont montré que les plus fortes concentrations de ritonavir se situaient au niveau du foie, des surrénales, du pancréas, des reins et de la thyroïde. Le rapport tissu/plasma d'environ 1 dans les ganglions lymphatiques du rat suggère que le ritonavir diffuse dans les tissus lymphatiques. La pénétration du ritonavir dans le cerveau est minime.

### Biotransformation

Il a été observé que le ritonavir était largement métabolisé par le système cytochrome P450 au niveau hépatique, essentiellement par les isoenzymes de la famille CYP3A et, à un degré moindre, par l'isoforme CYP2D6. Les études animales ainsi que les expérimentations effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que le ritonavir était essentiellement soumis à un métabolisme oxydant. Quatre métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le métabolite de l'oxydation de l'isopropylthiazole (M-2) est le métabolite principal, et son activité antivirale est similaire à celle du médicament dont il est issu. Toutefois, l'ASC du métabolite M-2 est égale environ à 3 % de l'ASC de la molécule mère.

De faibles doses de ritonavir ont montré des effets importants sur la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (et d'autres composants métabolisés par le CYP3A4) et d'autres inhibiteurs de protéase peuvent influencer la pharmacocinétique du ritonavir (voir rubrique 4.5).

### Élimination

Les études effectuées chez l'homme avec du ritonavir marqué ont montré que l'élimination du ritonavir se faisait essentiellement par le système hépatobiliaire ; 86 % environ du radiomarquage a été retrouvé dans les selles, une partie étant due au ritonavir non absorbé. Ces études ont démontré que l'élimination rénale n'était pas la voie d'élimination principale du ritonavir. Ceci correspond aux observations des études animales.

### Populations particulières

Aucune différence significative au niveau de l'ASC ou de la  $C_{\max}$  n'a été constatée entre les hommes et les femmes. Les paramètres pharmacocinétiques du ritonavir n'ont montré aucune corrélation statistiquement significative avec le poids corporel ou la masse maigre corporelle. Chez les patients âgés de 50 à 70 ans, l'exposition plasmatique au ritonavir, administré à la posologie de 100 mg associé au lopinavir, ou à des posologies supérieures en l'absence d'autres inhibiteurs de protéase, est similaire à celle observée chez des adultes plus jeunes.

#### *Patients insuffisants hépatiques*

Le ritonavir a été administré à des doses multiples à des volontaires sains (500 mg deux fois par jour) ainsi qu'à des sujets ayant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classe A et B de Child Pugh, 400 mg deux fois par jour) : l'exposition au ritonavir après normalisation de la dose n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

#### *Patients insuffisants rénaux*

La pharmacocinétique du ritonavir n'a pas été étudiée chez le patient insuffisant rénal. Cependant, comme la clairance rénale du ritonavir est négligeable, une modification de la clairance totale est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de plus de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour à 400 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Les concentrations de ritonavir obtenues pour des doses de 350 à 400 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour chez les patients enfants étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m<sup>2</sup>) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) était environ 1,5 à 1,7 fois plus rapide chez les patients enfants de plus de 2 ans que chez les adultes.

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ritonavir a été évaluée chez des enfants de moins de 2 ans infectés par le VIH recevant des doses allant de 350 à 450 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Les concentrations de ritonavir obtenues dans cette étude ont été très variables et légèrement inférieures à celles obtenues chez des adultes recevant 600 mg (environ 330 mg/m<sup>2</sup>) deux fois par jour. Pour les doses étudiées, la clairance orale du ritonavir (CL/F/m<sup>2</sup>) diminuait avec l'âge avec des valeurs médianes de 9,0 L/h/m<sup>2</sup> chez les enfants de moins de 3 mois, 7,8 L/h/m<sup>2</sup> chez les enfants de 3 à 6 mois et 4,4 L/h/m<sup>2</sup> chez les enfants de 6 à 24 mois.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité réitérée chez les animaux ont permis d'identifier les principaux organes cibles tels que le foie, la rétine, la glande thyroïde et les reins. Les modifications hépatiques impliquaient des éléments hépatocellulaires, biliaires et phagocytaires et étaient accompagnées d'une augmentation des enzymes hépatiques. Une hyperplasie de l'épithélium pigmenté de la rétine (EPR) et une dégénérescence rétinienne ont été observées dans toutes les études effectuées sur les rongeurs avec le ritonavir mais n'ont pas été observées chez le chien. L'analyse ultrastructurale suggère que ces altérations rétinienne seraient secondaires à une phospholipidose. Cependant, les études cliniques n'ont révélé aucune altération oculaire induite par le médicament chez l'Homme. Toutes les modifications au niveau de la thyroïde sont réversibles dès l'arrêt du traitement. Au cours des études cliniques effectuées chez l'Homme, les tests fonctionnels de la thyroïde n'ont révélé aucune altération clinique significative. Les altérations rénales, y compris la dégénérescence tubulaire, l'inflammation chronique et la protéinurie ont été observées chez les rats et sont attribuables à des maladies spontanées spécifiques à l'espèce. De plus, aucune anomalie rénale significative n'a été observée au cours des études cliniques.

Les anomalies au niveau du développement observées chez les rats (embryolétalité, diminution du poids fœtal, retard d'ossification et altérations viscérales dont un retard de descente des testicules) se sont produites principalement à des doses materno-toxiques. Les anomalies de développement observées chez les lapins (embryolétalité, réduction des portées et diminution du poids fœtal) se sont produites à des doses materno-toxiques.

Le ritonavir ne s'est pas avéré mutagène ou clastogène dans la batterie de tests *in vitro* et *in vivo* (Ames utilisant *S. typhimurium* et *E. coli*, test sur le lymphome de la souris, test du micronucleus sur la souris et aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains).

Des études de cancérogénèse à long terme du ritonavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique à ces espèces mais sont considérées comme étant sans pertinence clinique.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé

Copovidone  
Laurate de sorbitan  
Silice colloïdale anhydre  
Chlorure de sodium  
Fumarate de stéaryle sodique

## Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogols  
Hydroxypropylcellulose  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Silice colloïdale anhydre  
Polysorbate 80

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) : utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon sécurisé en polypropylène avec opercule d'étanchéité en aluminium scellé par induction et un déshydratant.

Tailles de conditionnement : 30, 90, 100 et conditionnement multiple de 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés.

Plaquette OPA/aluminium/PVC-aluminium de 30 et 90 comprimés.

Plaquette perforée OPA/aluminium/PVC-aluminium de 30 x 1 et 90 x 1 comprimés (doses unitaires).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/001  
EU/1/17/1242/002  
EU/1/17/1242/003  
EU/1/17/1242/004  
EU/1/17/1242/005  
EU/1/17/1242/006  
EU/1/17/1242/007  
EU/1/17/1242/008

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 Novembre 2017  
Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
IRLANDE

Mylan Hungary Kft./Mylan Hungary Ltd.  
Mylan utca 1  
2900 Komarom  
HONGRIE

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
ALLEMAGNE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE, FLACON EN POLYÉTHYLÈNE HAUTE DENSITÉ (PEHD)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé  
ritonavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Teneur élevée en sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Doit être pris au cours d'un repas.  
Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/002 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/003 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé  
ritonavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Teneur élevée en sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Doit être pris au cours d'un repas.  
Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/001 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/002 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/003 100 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU FLACON DE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC COFFRET BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimés pelliculés  
ritonavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Teneur élevée en sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

À prendre avec des aliments.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS COFFRET BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimés pelliculés  
ritonavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Teneur élevée en sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés. Composant d'un multipack, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

À prendre avec des aliments.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

Date d'ouverture : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE, PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé  
ritonavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Teneur élevée en sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

30 x 1 comprimés pelliculés (dose unitaire)

90 x 1 comprimés pelliculés (dose unitaire)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Doit être pris au cours d'un repas.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1242/005 30 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/006 90 comprimés pelliculés  
EU/1/17/1242/007 30 x 1 comprimés pelliculés (dose unitaire)  
EU/1/17/1242/008 90 x 1 comprimés pelliculés (dose unitaire)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ritonavir Mylan

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ritonavir Mylan 100 mg comprimé pelliculé  
ritonavir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Ritonavir Mylan 100 mg, comprimé pelliculé ritonavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?:**

1. Qu'est-ce que Ritonavir Mylan et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Ritonavir Mylan
3. Comment prendre Ritonavir Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ritonavir Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ritonavir Mylan et dans quels cas est-il utilisé**

Ritonavir Mylan contient la substance active ritonavir. Le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) utilisé pour contrôler l'infection à VIH. Le ritonavir est prescrit en association avec d'autres médicaments anti-VIH (antirétroviraux) afin de contrôler votre infection par le VIH. Votre médecin vous expliquera quelle est l'association la plus adaptée à votre cas.

Ritonavir Mylan est indiqué chez les enfants de 2 ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Ritonavir Mylan**

##### **Ne prenez jamais Ritonavir Mylan**

- si vous êtes allergique au ritonavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6).
- si vous souffrez de troubles hépatiques sévères.
- si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
  - astémizole ou terféndine (fréquemment utilisés pour traiter les symptômes allergiques – ces médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance) ;
  - amiodarone, bépridil, dronédarone, encaïnide, flécaïnide, propafénone, quinidine (utilisés pour corriger les battements de cœurs irréguliers) ;
  - dihydroergotamine, ergotamine (utilisés pour traiter la migraine) ;
  - ergonovine, méthylergonovine (utilisés pour arrêter les hémorragies qui peuvent survenir après un accouchement ou un avortement) ;
  - clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam administré par voie orale, triazolam (utilisés pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété) ;
  - clozapine, pimozide (utilisés pour traiter des troubles de la pensée ou des sentiments) ;

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ;
  - lurasidone (utilisée pour traiter la dépression) ;
  - ranolazine (utilisée pour traiter les douleurs chroniques à la poitrine [angine de poitrine]) ;
  - péthidine, piroxicam, propoxyphène (utilisés pour soulager la douleur) ;
  - cisapride (utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac) ;
  - rifabutine (utilisé pour prévenir/traiter certaines infections)\* ;
  - voriconazole utilisé pour traiter les infections fongiques (dues à un champignon microscopique)\* ;
  - simvastatine, lovastatine (utilisés pour faire diminuer le taux de cholestérol dans le sang) ;
  - nératinib (utilisé pour traiter le cancer du sein) ;
  - lomitapide (utilisé pour faire diminuer le taux de cholestérol dans le sang) ;
  - alfuzosine (utilisé pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate) ;
  - acide fusidique (utilisé pour traiter les infections bactériennes) ;
  - sildénafil si vous souffrez d'une maladie appelée hypertension artérielle pulmonaire qui peut provoquer des difficultés pour respirer. Les patients qui ne souffrent pas de cette maladie peuvent prendre le sildénafil en cas d'impuissance (troubles de l'érection), sous la surveillance de leur médecin (voir rubrique **Autres médicaments et Ritonavir Mylan**) ;
  - avanafil ou vardénafil (utilisés pour traiter les troubles de l'érection) ;
  - colchicine (utilisée pour traiter la goutte) si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir rubrique **Autres médicaments et Ritonavir Mylan**) ;
  - produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) car ils peuvent empêcher le ritonavir d'agir correctement. Le millepertuis est souvent utilisé dans les médicaments à base de plantes en vente libre.
- \* Votre médecin pourra déterminer que vous pouvez prendre la rifabutine et/ou le voriconazole avec une dose de potentialisation pharmacocinétique (dose plus faible) de ritonavir, mais le ritonavir à dose maximale ne doit pas être pris avec ces deux médicaments.

Si vous prenez actuellement un de ces médicaments, demandez à votre médecin si vous pouvez changer pour un autre médicament pendant votre traitement par Ritonavir Mylan.

Veillez lire également à la rubrique « Autres médicaments et Ritonavir Mylan » la liste des autres médicaments qui nécessitent des précautions particulières en cas d'association.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Ritonavir Mylan.

### **Informations importantes**

- Si Ritonavir Mylan est administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, il est important de lire également attentivement la notice de ces autres médicaments. Il peut y avoir dans ces notices d'autres informations indiquant dans quels cas le ritonavir ne doit pas être pris. Si vous souhaitez des informations supplémentaires sur Ritonavir Mylan (ritonavir) ou sur les autres médicaments qui vous sont prescrits, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
- Le ritonavir ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA.
- Les patients qui prennent du ritonavir peuvent quand même développer des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH ou au SIDA. Il est donc important de rester sous la surveillance de votre médecin pendant le traitement par Ritonavir Mylan.
- Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

**Informez votre médecin si vous avez ou si vous avez eu :**

- Des antécédents de **maladie de foie**.
- Une **hépatite B ou C** et que vous êtes traité(e) par une association de médicaments antirétroviraux, car vous avez un risque accru de réaction grave et potentiellement fatale en raison de l'effet sur le foie. Il pourra être nécessaire d'effectuer régulièrement des analyses de sang pour contrôler votre fonction hépatique.
- Une **hémophilie**, car des cas d'augmentation des saignements ont été rapportés chez des patients hémophiles prenant ce type de médicament (inhibiteurs de protéase). La raison n'est pas connue. Vous pourrez avoir besoin d'un autre médicament pour aider votre sang à coaguler (facteur VIII) afin de contrôler les saignements.
- Des **troubles de l'érection**, car les médicaments utilisés pour traiter les troubles de l'érection peuvent provoquer une hypotension et une érection prolongée.
- Du **diabète**, car des cas d'aggravation ou de développement d'un diabète (diabète sucré) ont été rapportés chez certains patients traités par des inhibiteurs de protéase.
- Une **maladie des reins**, car votre médecin pourra être amené à vérifier la dose de vos autres médicaments (tels que les inhibiteurs de protéase).

**Informez votre médecin si vous présentez :**

- **Des diarrhées ou vomissements** qui ne s'améliorent pas (persistants), car cela peut diminuer l'efficacité des médicaments que vous prenez.
- **Des nausées** (« mal au cœur »), **des vomissements** ou **des douleurs abdominales**, car ils peuvent être des signes d'inflammation du pancréas (pancréatite). Des affections graves du pancréas peuvent survenir chez certains patients traités par ritonavir. Si vous présentez ces symptômes, prévenez immédiatement votre médecin.
- **Des symptômes d'infection** – prévenez immédiatement votre médecin. Certains patients atteints d'une infection par le VIH avancée (SIDA) peuvent développer peu après le début du traitement antirétroviral des symptômes d'infections antérieures dont ils n'avaient peut-être pas eu connaissance. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire qui permet à l'organisme de lutter contre ces infections.  
En plus des infections opportunistes, des troubles auto-immuns (une situation qui survient lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Si vous remarquez ces symptômes d'infection, ou d'autres symptômes tels que faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité, informez-en immédiatement votre médecin pour qu'il évalue la nécessité d'un traitement.
- **Une raideur, une sensibilité et des douleurs articulaires** (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour vous mouvoir, prévenez votre médecin, car cela peut être le signe d'une affection qui détruit l'os (ostéonécrose). Certains patients recevant des antirétroviraux en association peuvent développer cette maladie.
- **Des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires**, notamment en cas de multithérapie antirétrovirale associant des inhibiteurs de protéase et des analogues nucléosidiques. Dans de rares cas, ces affections musculaires ont été graves. (Voir rubrique 4 **Quels sont les effets indésirables éventuels**).
- **Des sensations vertigineuses, des étourdissements, des évanouissements ou un rythme cardiaque anormal**. Certains patients qui prennent du ritonavir peuvent présenter des modifications de l'électrocardiogramme (ECG). Prévenez votre médecin si vous souffrez d'une anomalie cardiaque ou d'une anomalie de la conduction.
- Si vous avez d'autres soucis de santé, parlez-en à votre médecin dès que possible.

## Enfants et adolescents

Ritonavir Mylan n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans.

## Autres médicaments et Ritonavir Mylan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Certains médicaments ne doivent pas être pris en même temps que le ritonavir. La liste de ces médicaments figure ci-dessus à la rubrique 2, au paragraphe « Ne prenez jamais Ritonavir Mylan ». Certains autres médicaments ne doivent être utilisés que dans les circonstances décrites ci-dessous.

Les mises en garde suivantes s'appliquent lorsque Ritonavir Mylan est administré à dose maximale. Mais elles peuvent également s'appliquer lorsque Ritonavir Mylan est utilisé à doses plus faibles (potentialisation pharmacocinétique) en association avec d'autres médicaments.

### Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous, car des précautions particulières doivent être prises.

- **Sildénafil ou tadalafil** pour l'impuissance (troubles de l'érection). Il pourra être nécessaire de réduire la dose et/ou la fréquence d'utilisation de ces médicaments pour éviter une hypotension et des érections prolongées. Vous ne devez pas prendre Ritonavir Mylan avec le sildénafil si celui-ci vous est prescrit pour l'hypertension artérielle pulmonaire (voir également rubrique 2 **Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Ritonavir Mylan**). Informez votre médecin si vous prenez du tadalafil pour une hypertension artérielle pulmonaire.
- **Colchicine** (pour la goutte) car le ritonavir peut augmenter la concentration sanguine de ce médicament. Vous ne devez pas prendre de ritonavir avec de la colchicine si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir aussi « **Ne prenez jamais Ritonavir Mylan** » ci-dessus).
- **Digoxine** (médicament pour le cœur). Votre médecin pourra juger nécessaire d'adapter la posologie de la digoxine et d'assurer une surveillance pendant le traitement par la digoxine et par Ritonavir Mylan pour prévenir des problèmes cardiaques.
- **Des contraceptifs hormonaux** contenant de l'éthinylestradiol car le ritonavir peut diminuer l'efficacité de ces médicaments. Il est recommandé d'utiliser, à la place, des préservatifs ou une autre méthode contraceptive non hormonale. Si vous prenez ce type de contraceptif hormonal avec du ritonavir, il est également possible que vous présentiez des saignements utérins anormaux.
- **Atorvastatine ou rosuvastatine** (pour faire diminuer le taux de cholestérol) car le ritonavir peut augmenter la concentration sanguine de ces médicaments. Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre des médicaments hypocholestérolémifiants avec du ritonavir (voir également « **Ne prenez jamais Ritonavir Mylan** » ci-dessus).
- **Corticoïdes** (par exemple dexaméthasone, propionate de fluticasone, prednisolone, triamcinolone) car le ritonavir peut augmenter les concentrations sanguines de ces médicaments, ce qui peut provoquer un syndrome de Cushing (gonflement du visage) et diminuer la production de l'hormone cortisol. Votre médecin pourra diminuer la dose de corticoïde ou vous surveiller plus étroitement pour détecter l'apparition d'effets indésirables.
- **Trazodone** (un médicament utilisé dans le traitement de la dépression) car des effets indésirables tels que nausées, étourdissements, hypotension artérielle et évanouissements peuvent survenir en cas d'association avec le ritonavir.
- **Rifampicine et saquinavir** (utilisés respectivement dans le traitement de la tuberculose et du VIH) car il existe un risque d'atteinte hépatique grave en cas d'association avec le ritonavir.
- **Bosentan, riociguat** (utilisés pour l'hypertension artérielle pulmonaire) car le ritonavir peut augmenter les concentrations sanguines de ces médicaments.

Il y a des médicaments qui ne doivent pas être pris avec le ritonavir parce que l'association peut augmenter ou diminuer leurs effets. Dans certains cas, votre médecin pourra effectuer certaines analyses, modifier la posologie ou vous surveiller régulièrement. C'est pourquoi vous devez informer

vosre médecin de tous les médicaments que vous prenez, sur ordonnance ou en vente libre, y compris les produits à base de plantes, mais il est particulièrement important de lui signaler les produits ci-dessous :

- amphétamines ou dérivés des amphétamines ;
- antibiotiques (par exemple érythromycine, clarithromycine) ;
- agents anticancéreux (par exemple abémaciclib, afatinib, apalutamide, cécritinib, encorafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, vénétoclax, vincristine, vinblastine) ;
- médicaments utilisés pour traiter un faible nombre de plaquettes (par ex. fostamatiniib) ;
- anticoagulants (par exemple rivaroxaban, vorapaxar, warfarine) ;
- antidépresseurs (par exemple amitriptyline, désipramine, fluoxétine, imipramine, néfazodone, nortriptyline, paroxétine, sertraline, trazodone) ;
- antifongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole) ;
- antihistaminiques (par exemple loratadine, fexofénadine) ;
- antirétroviraux, incluant les inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (délavirdine, éfavirenz, névirapine) et les autres antirétroviraux (didanosine, maraviroc, raltégravir, zidovudine) ;
- médicament anti-tuberculeux (bédaquiline et délamanide) ;
- médicament antiviral utilisé dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte (par exemple glécaprévir/pibrentasvir et siméprévir) ;
- buspirone, un anxiolytique ;
- antiasthmatiques (par exemple théophylline, salmétérol) ;
- atovaquone, un médicament utilisé pour traiter une certaine forme de pneumonie et le paludisme ;
- buprénorphine, un médicament utilisé pour soulager les douleurs chroniques ;
- bupropion, un médicament utilisé pour le sevrage tabagique ;
- anti-épileptiques (par exemple carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne) ;
- certains médicaments pour le cœur (par exemple disopyramide, mexilétine et des inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine, le diltiazem et la nifédipine) ;
- immunosuppresseurs (par exemple ciclosporine, tacrolimus, évérolimus) ;
- lévothyroxine (utilisée dans le traitement des problèmes de thyroïde) ;
- morphine et morphinomimétiques, utilisés pour soulager les douleurs sévères (par exemple méthadone, fentanyl) ;
- somnifères (par exemple alprazolam, zolpidem) et midazolam injectable ;
- tranquillisants (par exemple halopéridol, rispéridone, thioridazine) ;
- colchicine, un traitement pour la goutte.

Certains médicaments ne doivent absolument pas être pris en même temps que le ritonavir. La liste de ces médicaments figure ci-dessus à la rubrique 2, au paragraphe « Ne prenez jamais Ritonavir Mylan ».

### **Ritonavir Mylan avec des aliments et boissons**

Les comprimés de Ritonavir Mylan doivent être pris au cours d'un repas.

### **Grossesse et allaitement**

**Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, il est très important de demander conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.**

Il existe un nombre important de données sur l'utilisation du ritonavir (la substance active de Ritonavir Mylan) pendant la grossesse. En général, les femmes enceintes ont reçu le ritonavir après le premier trimestre de grossesse à dose faible (potentialisateur pharmacocinétique) avec d'autres inhibiteurs de protéase. Le ritonavir ne semble pas augmenter le risque d'anomalies congénitales par rapport à la population générale.

Le ritonavir peut passer dans le lait maternel. Les mères infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du virus.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ritonavir Mylan peut provoquer des vertiges. Si vous présentez ces symptômes, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

### **Ritonavir Mylan contient du sodium.**

Ce médicament contient 87,75 mg de sodium par comprimé. Cela équivaut à 4,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin de cinq comprimés ou plus quotidiennement pendant une période prolongée, surtout si vous devez suivre un régime à faible teneur en sel (sodium).

## **3. Comment prendre Ritonavir Mylan**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Prenez ce médicament une ou deux fois par jour, tous les jours, au cours d'un repas.

Il est important d'avaler les comprimés de Ritonavir Mylan entiers, sans les mâcher, ni les couper, ni les broyer.

Les doses recommandées de Ritonavir Mylan sont :

- Si Ritonavir Mylan est utilisé pour potentialiser les effets de certains autres médicaments anti-VIH, la dose habituelle chez l'adulte est de 1 ou 2 comprimés une ou deux fois par jour. Pour des informations posologiques plus détaillées, notamment les doses recommandées chez l'enfant, se reporter à la notice des autres médicaments anti-VIH avec lesquels Ritonavir Mylan est administré.
- Si Ritonavir Mylan est prescrit à dose pleine, les adultes peuvent commencer à la dose de 3 comprimés le matin et 3 comprimés 12 heures plus tard, avec une augmentation progressive sur une période ne dépassant pas 14 jours jusqu'à la dose maximale de 6 comprimés deux fois par jour (soit 1 200 mg par jour). Les enfants (de 2 à 12 ans) commenceront avec une dose plus faible et la posologie sera augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale pour leur taille.

Votre médecin vous indiquera quelle dose vous devez prendre.

D'autres formes de ce médicament peuvent être plus appropriées pour les enfants qui ont des difficultés à avaler des comprimés.

Ritonavir Mylan doit être pris tous les jours pour favoriser le contrôle de la maladie, même si vous vous sentez mieux. En cas d'effet indésirable vous empêchant de prendre Ritonavir Mylan comme il vous a été prescrit, avertissez immédiatement votre médecin. En cas de diarrhées, votre médecin pourra décider qu'une surveillance accrue est nécessaire.

Conservez toujours une quantité suffisante de Ritonavir Mylan pour éviter d'en manquer. Si vous voyagez ou si vous devez séjourner à l'hôpital, veillez à avoir suffisamment de médicament jusqu'au prochain renouvellement de votre stock de Ritonavir Mylan.

### **Si vous avez pris plus de Ritonavir Mylan que vous n'auriez dû**

Des sensations d'engourdissement, de picotements ou de « piqûres d'aiguille » peuvent survenir si vous prenez trop de ritonavir. Si vous réalisez que vous avez pris plus de Ritonavir Mylan que vous

n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

### **Si vous oubliez de prendre Ritonavir Mylan**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez qu'une seule dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Ritonavir Mylan**

Même si vous vous sentez mieux, n'interrompez pas votre traitement par Ritonavir Mylan sans en parler à votre médecin. Le respect des indications d'utilisation de Ritonavir Mylan vous donnera les meilleures chances de retarder l'apparition d'une résistance aux médicaments.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Par ailleurs, les effets indésirables du ritonavir administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dépendent de ces autres médicaments.

Il est donc important de lire attentivement la rubrique Effets indésirables de la notice de ces médicaments.

**Très fréquent** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- douleurs abdominales hautes ou basses
- vomissements
- diarrhées (parfois importantes)
- nausées (« mal au cœur »)
- bouffées de chaleur, rougeur du visage
- maux de tête
- étourdissements
- maux de gorge
- toux
- maux d'estomac ou indigestion
- sensations de picotements ou d'engourdissement dans les mains, les pieds, ou autour des lèvres et de la bouche
- sensation de faiblesse ou de fatigue
- mauvais goût dans la bouche
- atteinte nerveuse pouvant provoquer faiblesse et douleur
- démangeaisons
- éruption cutanée
- douleurs des articulations et du dos

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- réactions allergiques incluant des éruptions cutanées (peau rouge, gonflée, avec des démangeaisons), œdème sévère de la peau et d'autres tissus
- difficultés pour dormir (insomnies)
- anxiété
- augmentation du cholestérol
- augmentation des triglycérides
- goutte
- saignements digestifs
- inflammation du foie et coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil
- augmentation des émissions d'urine
- diminution de la fonction rénale
- convulsions (crise)
- taux bas de plaquettes sanguines
- soif (déshydratation)
- règles anormalement abondantes
- gaz (flatulences)
- perte d'appétit
- aphtes
- douleurs, sensibilité ou faiblesse musculaires
- fièvre
- perte de poids
- analyses biologiques : modifications des paramètres sanguins (chimie du sang et numération sanguine)
- confusion
- difficultés de concentration
- évanouissements
- vision trouble
- gonflement des mains et des pieds
- hypertension
- hypotension et sensation de vertige en se mettant debout
- froideur des mains et des pieds
- acné

**Peu fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- crise cardiaque
- diabète
- insuffisance rénale

**Rare** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- réaction cutanée grave ou potentiellement mortelle incluant la formation de lésions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
- réaction allergique sévère (anaphylaxie)
- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

**Fréquence indéterminée** : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- calculs rénaux

Si vous avez mal au cœur (nausées), si vous vomissez ou si vous avez mal à l'estomac, consultez votre médecin car ces symptômes peuvent être le signe d'une inflammation du pancréas. Prévenez également votre médecin si vous présentez une raideur, une sensibilité ou des douleurs articulaires (en particulier dans la hanche, le genou et l'épaule) et si vous avez des difficultés pour vous mouvoir, car cela peut être un signe d'ostéonécrose. Voir également rubrique 2 **Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Ritonavir Mylan.**

Chez des patients hémophiles de types A et B, des cas d'augmentation de saignements ont été rapportés pendant le traitement par ce médicament ou par un autre inhibiteur de protéase. Si c'est votre cas, consultez immédiatement votre médecin.

Des cas d'anomalies des enzymes hépatiques, d'hépatite (inflammation du foie) et rarement d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par ritonavir. Certains patients présentaient d'autres maladies ou prenaient d'autres médicaments. Une aggravation de la maladie de foie peut survenir chez les patients présentant une maladie de foie préexistante ou une hépatite.

Des douleurs musculaires, une sensibilité ou une faiblesse musculaires ont été rapportées, en particulier en cas de prise concomitante de médicaments destinés à baisser le taux de cholestérol avec un traitement antirétroviral comportant des inhibiteurs de protéase et des analogues nucléosidiques. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves (rhabdomyolyse). En cas de douleurs, de sensibilité ou de faiblesse musculaires ou de crampes inexplicables ou continues, arrêtez de prendre le médicament et contactez le plus rapidement possible votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Vous devez avertir votre médecin le plus tôt possible si vous présentez des symptômes qui évoquent une réaction allergique après avoir pris Ritonavir Mylan, telle que rash (éruption cutanée étendue), urticaire ou difficultés pour respirer.

**Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, contactez votre médecin, votre pharmacien ou un service des urgences ou, en cas d'urgence, appelez immédiatement un médecin.**

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ritonavir Mylan**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) : utiliser dans les 45 jours après la première ouverture.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ritonavir Mylan**

- La substance active est le ritonavir. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de ritonavir.
- Les autres composants du comprimé sont : copovidone, laurate de sorbitan, silice colloïdale anhydre, chlorure de sodium, fumarate de stéaryle sodique (voir rubrique 2 « Ritonavir Mylan contient du sodium »).
- Le pelliculage du comprimé est composé de : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogols, hydroxypropylcellulose, talc, oxyde de fer jaune (E172), silice colloïdale anhydre, polysorbate 80.

### **Comment se présente Ritonavir Mylan et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés Ritonavir Mylan sont biconvexes à bord biseauté, jaunes, en forme de gélule, et gravés « M163 » sur une face et sans gravure sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés Ritonavir Mylan sont disponibles en flacons en plastique munis d'un bouchon sécurisé opercule d'étanchéité en aluminium scellé par induction contenant 30, 90 ou 100 comprimés et en conditionnement multiple de 90 comprimés comprenant 3 flacons de 30 comprimés chacun. Les flacons contiennent aussi un déshydratant. Ne pas ingérer le déshydratant.

Également disponible en plaquettes de 30 et 90 comprimés, ainsi qu'en plaquettes perforées de 30 x 1 et 90 x 1 comprimés (doses unitaires)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlande

### **Fabricant**

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin,  
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,  
Grange Road, Dublin 13,  
Irlande

Mylan Hungary Kft,  
Mylan utca 1, Komárom, H-2900  
Hongrie

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malte**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: + 30 210 993 6410

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 23 50 599

**Irlande**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.